Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Mallach

Rechtsmedizinische Aspekte zur klinischen Arzneimittelprüfung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dr. jur. Alfons August Weiser
aus Stuttgart

1979

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Mallach

Rechtsmedizinische Aspekte zur klinischen Arzneimittelprüfung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dr. jur. Alfons August Weiser
aus Stuttgart

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. H.J. Mallach

Berichterstatter: Professor Dr. med. M. Staak

(Prof. Dr. med. H. J. Mallach)

Inhaltsübersicht

		Seite
Gliederung		I - VI
1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Ziel der Arzneimittelprüfung	8
3.	Praeklinische Prüfung	9
3.1.	Screening	10
3.2.	Prüfung am Tier	11
3.2.1.	Toxikologie	11
3.2.1.1.	Toxische Wirkungen an Organsystemen	13
3.2.1.2.	Seltene toxische Wirkungen	14
3.2.1.3.	Dosis-Wirkungs-Beziehung	15
3.2.1.4.	Spezielle toxikologische Wirkungen	16
3.2.2.	Pharmakokinetik	16
3.2.3.	Biologische Verfügbarkeit	19
3.2.4.	Metabolismus	19
3.2.5.	Pharmakodynamik	21
3.3.	Ergebnisse des Tierversuchs	21
4.	Klinische Prüfung	24
4.1.	Prüfphase I	24
4.1.1.	Spezielles Prüfungsziel	25
4.1.2.	Klinisch-pharmakologische Voraussetzungen zur Durchführung der Phase I-Prüfung	25
4.1.3.	Durchführung der Prüfung	27
4.1.4.	Versuchsteilnehmer	29

		Seite
4.2.	Prüfphase II	31
4.2.1.	Prüfungsziel	31
4.2.2.	Menge und Art der Verabreichung	31
4.2.3.	Art und Zahl der Versuchsteilnehmer	32
4.3.	Prüfphase III	33
4.4.	Prüfphase IV	35
4.5.	Die Beweisführung in der klinischen Prüfung	38
4.5.1.	Klinische Prüfung nach biometrischer Planung	40
4.5.2.	Vergleichsprüfung	40
4.5.3.	Vergleichbare Kollektive	41
4.5.3.1.	Homogene Gruppenbildung	41
4.5.3.2.	Zuteilungsmodi	44
4.5.3.3.	Wiederholung und Fehlervermeidung	45
4.5.4.	Merkmale und Parameter	46
4.5.5.	Individualvergleich	48
4.5.6.	Klinische Prüfvarianten	50
4.5.6.1.	Offene Versuchsanordnung	50
4.5.6.2.	Funktion des Placebo in der klinischen Prüfung	50
4.5.6.3.	Die einfach-blinde Versuchsanordnung	55
4.5.6.4.	Die doppelblinde Versuchsanordnung	56
4.5.6.5.	Der dreifache Blindversuch	62
4.5.7.	Statistische Ergebnissicherung	62
5.	Klinische Prüfung und Ethik	64
6.	Arzneimittelprüfung und Grundgesetz	68

		Seite
7.	Bisher erlassene Prüfvorschriften	71
7.1.	Unterschiedliche Bindungskraft von Prüfnormen	72
7.2.	Internationale Prüfnormen	74
7.2.1.	Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation	74
7.2.2.	Deklaration von Helsinki und Tokio	78
7.3.	Prüfnormen nach dem Recht der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft	80
7.4.	Innerstaatliche Prüfnormen	82
7.4.1.	Arzneimittelgesetz 1961	82
7.4.2.	Richtlinien der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft	84
7.4.3.	Klinische Prüfung nach den Grundsätzen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin	86
7.4.4.	Richtlinie des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit	87
7.4.5.	Sonstige Prüfnormen	89
8.	Überblick über das zukünftige Prüfverfahren nach dem Arzneimittelgesetz 1976	90
9.	Die Prüfung am gesunden Menschen	92
9.1.	Pharmakologisch-ärztliche Voraussetzungen	92
9.1.1.	Ärztlicher Prüfleiter	92
9.1.2.	Pharmakologisch-toxikologische Prüfungen	94
9.1.3.	Unterrichtung des Prüfungsleiters	96
9.1.4.	Allgemeiner Entscheidungsbereich des Prüfungsleiters im klinischen Prüfungsablauf	99

		Seite
9.1.5.	Spezieller Entscheidungsbereich des Prüfungsleiters	100
9.1.5.1.	Abstrakte Risikoabwägung	100
9.1.5.2.	Konkrete Risikoabwägung	102
9.1.5.3.	Methodik und statistische Auswertung	105
9.2.	Materiell-rechtliche Voraussetzungen	106
9.2.1.	Aufklärung	107
9.2.1.1.	Bisherige Praxis	107
9.2.1.2.	Grundsätzliches zum Umfang der Aufklärung bei der Prüfung nach § 40 AMG	108
9.2.1.3.	Aufklärung über Wesen und Bedeutung der klinischen Prüfung	111
9.2.1.4.	Aufklärung über die Tragweite der klinischen Prüfung	112
9.2.1.5.	Aufklärung über die Methodik	116
9.2.2.	Aufklärungsbefugnis	118
9.2.3.	Einwilligung	119
9.2.3.1.	Geschäftsfähigkeit	120
9.2.3.2.	Einsichtsfähigkeit	121
9.2.3.3.	Abgabe der Einwilligungserklärung	125
9.2.4.	Fortbestand der Einwilligung	126
9.3.	Sonstige Prüfungsvoraussetzungen	128
9.3.1.	Ausschluß von verwahrten Personen	128
9.3.2.	Hinterlegung der Prüfungsunterlagen	129
10.	Prüfung bei Minderjährigen	130
10.1.	Allgemeine Prüfvoraussetzungen	130
10.2.	Einwilligung des gesetzlichen Vertreters	132
10.3.	Widerrufsberechtigung	136

		Seite
11.	Klinische Prüfung am Kranken	137
11.1.	Pharmakologisch-ärztliche Voraussetzungen	137
11.1.1.	Allgemeine pharmakologisch-ärztliche Voraussetzungen	137
11.1.2.	Spezielle pharmakologisch-ärztliche Voraussetzungen	140
11.1.2.1.	Krankheitsbezogene Prüfung	140
11.1.2.2.	Methodik	145
11.2.	Materiell-rechtliche Voraussetzungen	148
11.2.1.	Aufklärung	148
11.2.2.	Umfang der Aufklärungspflicht	149
11.2.2.1.	Wesen und Bedeutung der klinischen Prüfung	149
11.2.2.2.	Tragweite der klinischen Prüfung	151
11.2.2.3.	Methodik	158
11.2.3.	Grenzen der Aufklärung	162
11.2.4.	Adressat der Aufklärung	164
11.2.5.	Einwilligung	166
11.3.	Sonstige allgemeine Vorbedingungen	168
12.	Kosten der klinischen Arzneimittelprüfung und die Ersatzpflicht der Krankenversicherer	169
12.1.	Problemstellung	169
12.2.	Vertragsmodelle zwischen Arzt und Patient	170
12.3.	Inhalt und Rechtsnatur des Behandlungsvertrags	172
12.4.	Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen allgemein	173

		Seite
12.4.1.	Krankheit	173
12.4.2.	Ambulante Krankenpflege	174
12.4.3.	Stationäre Krankenpflege	174
12.4.4.	Generelle Begrenzung der Leistungspflicht	175
12.4.5.	Spezielle Begrenzung der Leistungspflicht	176
12.5.	Leistungsvoraussetzungen der privaten Krankenversicherer	177
12.6.	Folgerungen für die klinische Arzneimittelprüfung	178
12.6.1.	Privatpatient	178
12.6.2.	Kassenpatient	180
12.7.	Würdigung des Ergebnisses	181
13.	Praktische Durchführung der klinischen Arzneimittelprüfung	183
13.1.	Prüfung an gesunden Personen	183
13.2.	Prüfungsverlauf bei gesunden minderjährigen Personen	185
13.3.	Ablauf der Prüfung am Patienten	186
14.	Zusammenfassung	187
Abkürzungsverzeichnis		191
Literaturverzeichnis		193

1. Einleitung und Fragestellung

Die klinische Arzneimittelprüfung auf wissenschaftlicher Grundlage kann nur auf eine kurze Geschichte zurückblicken. Über Jahrhunderte bezog die Heilkunde ihr Wissen aus Erfahrung und Überlieferung. Die bei der Bekämpfung von bestimmten Krankheiten wiederholt bewährten Methoden bildeten die einzige Wissensquelle. Weder gab es ein planmäßiges, nach einem Forschungsprinzip festgelegtes Suchen nach weiteren Arzneimitteln, noch ein wissenschaftliches Nachweisverfahren für bereits vorhandene Heilmittel. Die Entdeckung von therapeutisch wirksamen Substanzen wie z.B. der Digitalis, des Morphiums oder des Penicillins waren somit nicht das Ergebnis systematischer Arzneimittelforschung, sondern beruhte oft wesentlich auf den Zufälligkeiten der Praxis.

Erst mit der naturwissenschaftlichen Medizin wurde das Experiment zur Grundlage der pharmakologischen Forschung. In Laborversuchen und an Hand des Tierversuchs wurden unzählige chemische Substanzen auf ihre therapeutische oder toxische Wirkung untersucht, bevor daraus ein Heilmittel entstanden ist, das beim Mensch zur Anwendung gelangen konnte.

So grundlegend auch das Tierexperiment für die pharmazeutische Forschung geworden ist, blieb letztlich für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit dennoch der Arzneimittelversuch allein am Menschen entscheidend. Nach welchen Gesichtspunkten und Kriterien eine Arzneimittelprüfung durchzuführen ist, um zu einer wissenschaftlichen

Aussage zu gelangen, hat zuerst Martini eingehend beschrieben[1] und als Hauptbedingungen den sogenannten therapeutischen Vergleich und die Ausschaltung von Mitursachen genannt.

Die Notwendigkeit der exakten wissenschaftlichen Prüfung von Medikamenten ergab sich aus der sprunghaften Entwicklung der chemischen und pharmakologischen Forschung, die ein immer größeres Angebot von Arzneimitteln zeitigte. Die Zahl der organisch-chemischen Arzneistoffe wurde Ende 1970 auf rd. 45 000 beziffert[2]. Davon gelangten in den Jahren 1961 - 1970 allein 755 neue Substanzen in den Handel[3]. Insbesondere 1950 - 1965 waren zahlreiche Neuentwicklungen von pharmazeutischen Produkten zu verzeichnen. 85 % etwa der heute allgemein verordneten Medikamente stammen aus dieser Nachkriegsperiode[4], wobei ein wesentlicher Anteil auf die bahnbrechende Entwicklung der Psychopharmaka entfällt[5]. Die Gesamtzahl der pharmazeutischen Lagerpositionen und Artikel wird heute auf 60 000 - 70 000 beziffert[6]. Rein zahlenmäßig hat sich bis zur Gegenwart die Neuentwicklung von Arzneimitteln nur geringfügig abgeschwächt[7].

---

1) Martini, P., Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung: schon bereits in der 1. Aufl. 1932 sowie in allen späteren Auflagen (4. Aufl. 1968)

2) Vgl. die Internationale Übersicht über die organ. chem. Arzneimittel bei Negwer, M. (1971)

3) Reis-Arndt, E.u.D. Elvers, Pharma-Dialog 11 3-23 (1972)

4) Kreienberg, W., Pharma-Dialog 25, 13-21 (1973)

5) Stark, K. u. Pöldinger, W., Fortschritte 9, 129-190 (1966)

6) Ohne Verfasser, Pharma.Ind. 38, 426-427 (1976)

7) de Haen, P., Pharma.Ind. 38 1. Teil, 677-680, 2. Teil 800-802 (1976)

Unsere heutigen Möglichkeiten der Arzneimitteltherapie werden nahezu ausschließlich durch die in jüngerer Vergangenheit entdeckten Arzneimittel bestimmt. So stehen z.B. wesentlich verbesserte, herzwirksame Glykoside und wichtige Antiarrhythmika zur Verfügung sowie neue Mittel wie Reserpin, Clonidin und Guanethidin, womit für die Hochdrucktherapie einschließlich der bislang kaum beeinflussbaren malignen Hypertonie eine neue, aussichtsreiche Grundlage gewonnen wurde.

Mit der synthetischen Entwicklung der Corticoide konnten deren antiphlogistische, antiallergische und antirheumatische Wirkungen verwertet werden. Die Hemmung der Tätigkeit des lymphatischen Gewebes durch Hydrocortison und die Reduzierung der Antikörperbildung und Antigen-Antikörper-Reaktion macht sich insbesondere die Chirurgie auf dem Gebiet der Transplantationen zu Nutzen. Die heutigen Plasmaexpander sind bei der Kollapsbehandlung ebensowenig wegzudenken wie die Antikoagulantien bei der Bekämpfung von Re-Infarkten. Für einen sehr grossen Patientenkreis brachten die oralen Antidiabetika der Sulfonylharnstoffverbindungen eine wesentliche Erleichterung. Revolutionierend auf dem Gebiete der Psychiatrie und Psychotherapie haben sich die Psychopharmaka ausgewirkt[1].

Neuzeitliche Narkotika vermindern Operationsrisiken in größtem Ausmaß. Ein bisher unbekanntes Spektrum von Chemotherapeutica und Antibiotica steht gegen Krankheiten wie Tuberkulose, Typhus, Meningitis, Endokarditis, Peritonitis, Puerperalfieber und viele andere zur Verfügung, so daß der Anteil der klinischen Infektionskrankheiten an den Todesursachen von etwa 20 % im Jahre 1927 auf nur

---

1) Lynen, F., Pharma-Dialog 21, 3 - 23 (1973)

4 Prozent 1970 zurückgegangen ist[1]. Während 1920 deren Letalität 90 % betrug, ist sie heute praktisch bedeutungslos[2].

Grundlegend geändert hat sich die Therapierbarkeit der Tuberkulose. Der Arzt verfügt heute über nahezu sicher wirkende Arzneimittelgruppen, die die Gefahr der Bakterienresistenzen weitgehend ausschalten (Isoniazid, Rifampicin, Ethambatol u.a.). Seit der Anwendung der heute gebräuchlichen rund 15 antituberkulösen Substanzen in geeigneter Kombination von je zwei bis drei ist die Therapie in fast allen Fällen mit der Sicherheit eines Experimentes wirksam[3].

Weitreichende Folgen hat schließlich die Hormonforschung gezeitigt. Durch die Anwendung von ursprünglich aus Kulturen von Streptomyces grisus gewonnenem und schließlich 1948 von Folkers, Smith und Parker rein dargestelltem Vitamin B_{12} kann bei der perniziösen Anämie der Vitaminmangel kompensiert werden. Die komplexen Folgen der Entwicklung der Contrazeptiva und deren langfristiger Einnahme sind heute auch noch nicht annähernd zu übersehen.

Die Ermittlung der Wirksamkeit eines Medikaments kann nach heute allgemein gültiger Auffassung nur im kontrollierten klinischen Experiment erfolgen[4]. Ohne die Prüfung am Menschen ist therapeutische Forschung wertlos.

---

1) Lynen, F., Pharma-Dialog 21, 3 - 23 (1973)

2) Kreienberg, Pharma-Dialog 25, 3 - 21 (1973)

3) Trendelenburg, F., Fortschritte 7, 193-393 (1964)
Dengler, H.J. und Mit., Tuberkulose (1976)

4) Martini, P., Methodenlehre (1968)
v. Eimeren, W. u. K. Überla, Pharma-Dialog 36, 3-17 (1975)

Der klinische Versuch ist bedeutsam einmal für den Hersteller, denn nur so vermag er den Nachweis der Wirksamkeit seines Heilmittels zu führen. Dieser Nachweis ist in Zukunft Voraussetzung für die Zulassung des Arzneistoffes zum Handel. Zum anderen bezweckt die Arzneimittelprüfung den Schutz der Patienten vor toxischer Schädigung, da nur im Experiment die therapeutische Dosis und eventuelle Nebenwirkungen festgestellt werden können. Der Ausschluß von Nebenwirkungen wird deshalb immer dringender, weil mit der Zunahme der Zahl von stark wirksamen Medikamenten auch das Risiko des Medikamentengebrauchs zugenommen hat.

In der Arzneimittelprüfung wird der Mensch Teil der Versuchsanordnung, die demonstrieren soll, daß und wie eine Substanz in seinem Körper wirkt. Es stellt sich daher die Frage, ob und unter welchen Vorbedingungen die Rechtsordnung die Eingliederung des Rechtssubjekts Mensch in eine solche Versuchsanordnung zuläßt. Hierzu bedarf es zunächst der Untersuchung der Prüfbedingungen, die nach wissenschaftlichen Grundsätzen unabdingbar sind. Sodann muß geklärt werden, welchen Entwicklungsstand ein Pharmakon erreicht haben muß, damit eine erstmalige probeweise Anwendung am Menschen statthaft erscheint. Liegen die Prüfmethoden fest, ist ihre Durchführbarkeit nach rechtlichen Gesichtspunkten zu prüfen. Dabei ist schon jetzt vorab denkbar, daß die rechtliche Zulässigkeit der Prüfung am Menschen nicht generell bejaht oder verneint werden kann, sondern daß die Prüfvoraussetzungen variieren, je nach der Prüfphase, in der sich das Medikament befindet. Demgemäß ist die Situation bei der erstmaligen Anwendung am Menschen eine andere als im späteren Abschnitt der Prüfung am klinischen Kollektiv.

Bei der Erörterung der rechtlichen Befugnis zur Durchführung von Arzneimittelprüfungen ist dem Bedürfnis des Herstellers nach Praktikabilität wie auch der in sich konträren Interessenlage des zur Prüfung herangezogenen Individuums Rechnung zu tragen. Während für den Hersteller der möglichst schnell zu führende Wirksamkeitsnachweis des Heilmittels und dessen wirtschaftliche Verwertung im Vordergrund steht, geht es beim Probanden um einen Eingriff in dessen körperlich-seelische Integrität: Der Gesunde will gesund bleiben und der Kranke nicht noch kränker werden. Durch die Prüfung werden dem Kranken unter Umständen rasche Genesung vorenthalten und längere Schmerzen zugemutet. Andererseits hat der Schwerkranke ein Interesse, das eventuell wirksame neue Mittel sofort verabreicht zu bekommen und nicht einer Kontrollgruppe zugewiesen zu werden, die konventionell und daher unter Umständen nicht effektiv behandelt wird.

Darüber hinaus besteht ein ganz allgemeines Interesse daran, daß es der pharmazeutischen Forschung gelingt, weitere wirksame Substanzen zu finden gegen heute noch unheilbare Krankheiten, und daß zu diesem Zweck auch die Erprobung am Menschen so durchführbar wird, damit der erhoffte Fortschritt nicht gebremst wird. Gerade für die pharmakologische Forschung und die pharmazeutische Industrie unseres Landes könnten sich hieraus Einbußen ergeben, da die Bundesrepublik Deutschland der zweitgrößte Arzneimittelhersteller der Welt ist und damit einen wesentlichen Beitrag zur Vorbeugung und Bekämpfung der Krankheiten innerhalb der Völkergemeinschaft leistet[1].

---

1) Groß, F., Med. Welt 35/36, 1859-1868 und 1929-1938 (1969)
Clin.Pharm.Therapie 14, 1-11 (1973)

Von den in den Jahren 1961 - 1970 neu in der Welt eingeführten 755 Arzneistoffen stammen 107 Substanzen, also 14 %, aus der Bundesrepublik Deutschland.[1] Der Fortschritt der Arzneimittelforschung wird dadurch eindrucksvoll bestätigt, daß die Lebenserwartung von 40 Jahren im Jahr 1900 auf heute 70 Jahre und die Lebensarbeitszeit im gleichen Zeitraum von 30 auf 40 Jahre gesteigert worden ist.

Die Voraussetzungen, unter denen Experimente am Menschen im Interesse des medizinischen Fortschritts allgemein und im besonderen Arzneimittelprüfungen ethisch und rechtlich zulässig sein sollen, waren bislang nicht verbindlich geklärt. Erstmals wurde im Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24.8.1976[2] die klinische Prüfung von Arzneimitteln gesetzlich geregelt. In der vorliegenden Arbeit soll einmal der Sachverhalt der klinischen Prüfung dargelegt werden, wobei dieser je nach Prüfungsanordnung verschiedene Varianten aufweisen wird. Von Interesse sind bisher aufgestellte Prüfnormen, insbesondere deren Verbindlichkeit für die Prüfärzte und die Hersteller. Schließlich ist der Prüfungsverlauf nach dem neuen Recht darzustellen und zu ermitteln, ob dem Gesetzgeber eine ausgewogene Lösung des aufgezeigten mehrschichtigen Interessenkonflikts gelungen ist.

---

1) Lynen, F., Pharma-Dialog 21, 3 - 23 (1973)
2) BGBl. Teil I Nr.110 v. 1. Sept. 1976, 2445 - 2482

Einer Klärung bedarf letztlich auch die Kostenfrage. Die klinische Arzneimittelprüfung am Kranken verlängert die Verweildauer im Krankenhaus. Zu untersuchen ist, ob sich aus den vertraglichen oder aus den gesetzlichen Grundlagen der Kostenträger hierfür eine Berechtigung herleiten läßt. Die Zulässigkeit von Prüfungsmaßnahmen am Patienten ist auch in dieser Hinsicht zunächst in Frage gestellt.

2. Ziel der Arzneimittelprüfung

Das mit der Arzneimittelprüfung angestrebte Ziel ist einleuchtend: Es besteht im Nachweis der Wirksamkeit der geprüften Substanz gegen bestimmte Krankheiten. Nach erfolgreichem Prüfverlauf kann also die Indikation für ein Medikament festgelegt werden. Zugleich sind eventuelle Nebenwirkungen aufzuklären oder als ausgeschlossen zu bestätigen, so daß auch die Kontraindikationen angegeben werden können. Die Prüfung soll nach Möglichkeit weiter über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Substanz Aufschluß geben.

Ein Heilmittel kann kausal in den Krankheitsprozeß eingreifen oder dessen Symptome lindern oder beseitigen. In beiden Fällen ist das Wirksamkeitsurteil positiv. Alle anderen Wirkungen sind Nebenwirkungen[1], die ge-

1) Kleinsorge, H., Pharma-Dialog 26, 7-28 (1974)

legentlich auch einen weiteren therapeutischen Weg weisen, wie die Entwicklung von der blutzuckersenkenden Wirkung der Sulfonamide zu den oralen Antidiabetica beweist. Schwere Schädigungen, wie die Ausfällung von Kristallen in den Nierentubuli durch erhöhte Sulfonamidkonzentrationen oder die negative Wirkung des Chloramphenicols auf das Knochenmark, zwingen zur eingeschränkten Anwendung eines Pharmakons und zur genauen Dosiseinhaltung. Neben der Ermittlung der toxischen Dosis kommen teratogenen, embryopathogenen, cancerogenen und mutagenen Nebenwirkungen besondere Bedeutung zu[1]. Die Durchführung von klinischen Prüfungen ist zudem zwingende Voraussetzung für die Zulassung eines neuen Arzneimittels[2].

3. Praeklinische Prüfung

Die praeklinische Prüfung einer neuen Substanz hat notwendigerweise der erstmaligen Erprobung am Menschen vorauszugehen. Die Prüfsubstanz kann eine neu synthetisierte chemische Verbindung sein, eine Substanz, die bereits vorhanden ist aber chemisch modifiziert wurde, oder aber eine aus biologischem Material isolierte und rein dargestellte Substanz. Es leuchtet ein, daß der Weg zu einem neuen Arzneimittel für das neu synthetisierte Pharmakon am weitesten ist.

---

1) Zutreffend weist G. Kuschinsky auf die Relation von Wirkung und Nebenwirkung hin, wenn er bemerkt, daß ein Medikament ohne Nebenwirkung aller Voraussicht nach auch keine Hauptwirkung habe: Taschenbuch S.669 (1975)

2) §§ 21, 22, 25 AMG 1976

3.1. Screening

Der erste Test, dem ein neues Mittel unterworfen wird, besteht in dem sog. Screening[1]. Es wird die Hauptwirkung an verschiedenen Versuchsmodellen, meist an isolierten Organen, an Bakterien, Pilzen, Parasiten, Tumorzellen u.a. getestet und analysiert. Mit Hilfe von isolierten Organen kann vor allem der Wirkort einer Substanz erkannt werden. Versuche auf zellulärer oder subzellulärer Ebene dienen zur Klärung des Wirkungsmechanismus.

Praktisch wird nach einem Netzplan verfahren und die neue Substanz schrittweise auf die Stärke und Dauer der Hauptwirkung und deren Reproduzierbarkeit geprüft. Die Anzahl der hergestellten und biologisch getesteten Substanzen bis zur Gewinnung eines wirksamen Pharmakons wird auf 6 000 - 10 000 geschätzt[2].

---

1) Kopf, R., Pharma-Dialog 15, 3 - 21 (1972)
Westermann, E., Klin. Arzneimittelprüfung, 5-11 (1975)

2) Kopf, R., Pharma-Dialog 15, 3 - 21 (1972)
Bock,H.F.,Pharma-Dialog 21, 3 - 21 (1974)
Kaufmann, R., S. 7 - 33 (1970)

3.2. Prüfung am Tier

Nach dem Screening muß jede unbekannte Wirksubstanz den Tierversuch durchlaufen[1]. Das Experiment am Tier gibt Aufschluß über wichtige pharmakologische Eigenschaften eines Arzneimittels, ohne deren Kenntnis die Erprobung am Menschen von extremen Einzelfällen abgesehen nicht möglich ist.

3.2.1. Toxikologie

Eine für jedes Pharmakon wesentliche Frage ist neben seiner Wirkung die der Toxität[2]. Diese besteht in der Verursachung von schädlichen Wirkungen entweder infolge von Zufuhr in zu hohen, also toxischen Dosen oder infolge von sog. Nebenwirkungen innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs. Dabei kann nicht abstrakt festgelegt werden, wann eine Wirkung toxischen Charakter hat. Eine starke Senkung der Leukocytenzahl ist bei einem Kopfschmerzmittel toxisch, nicht aber bei einem gegen Leukämie eingesetzten Cytostatikum. Die Minderung der Kritikfähigkeit im Zusammenhang mit einer anxiolytischen Behandlung ist ein therapeutischer Effekt der Tranquilizer, dagegen eine toxische Wirkung der Droge unter dem Gesichtspunkt des Medikamentenabusus.

---

1) Groß, F., Arzneimittelforschung 23, 1619-1625 (1973)
Burow, W. u. H. Lüllmann S.17 (1971)

2) Neubert, D., Arzneimittelprüfung 22 - 42 (1975)
Burow, W. u. H. Lüllmann S.20 (1971)

Ein wichtiges Kriterium der Toxicität einer Substanz ist ihre sog. letale Dosis. Durch Dosissteigerung wird die Letalitätsdosis LD_{50} als Dosis in mg/kg Körpergewicht bestimmt, bei der 50 % der Tiere sterben. Die Effektivitätsdosis ED_{50} ist die Dosis, die 50 v.H. der maximal möglichen Reaktion bewirkt oder die bei 50 v.H. der Fälle zum Erfolg führt[1]. Dabei muß die letale Dosis an mehreren Tierspezies ermittelt werden, wobei Unterschiede zwischen den Spezies zum Teil durch die Toxitätsangabe in mg auf m^2 Körperoberfläche ausgeglichen werden können.

Aus ED_{50}/LD_{50} ergibt sich der therapeutische Index, der besagt, daß, je größer der Wert ist, umso größer auch die therapeutische Breite wird und damit die Sicherheit des Heilmittels bei der Anwendung zunimmt. Da jedoch die Kurven der Letalitäts- und Wirkungs-Dosis unterschiedlich steil verlaufen können, ist an Hand des therapeutischen Indexes keine zuverlässige Beurteilung der Gefährlichkeit möglich[2]. Sie erfolgt daher immer mehr nach reversiblen oder irreversiblen Schädigungen bestimmter Organ-Systeme, nach carcinogenen, teratogenen oder mutagenen Effekten.

Dennoch ist die LD_{50} einer Prüfsubstanz für die weitere Prüfung bedeutsam. Auf ihrer Basis muß die beim ersten Versuch am Menschen verabreichte Dosis abgeschätzt werden. Sie gibt Hinweise auf die Todesursache oder auf pathologische Veränderungen bestimmter Organe und zeigt allgemein mögliche bzw. zu erwartende toxische Wirkungen bei der Anwendung des Pharmakons am Menschen auf.

---

1) Kuschinsky, G. u. H. Lüllmann (1976) S. 5 ff

2) Kuschinsky, G. u. H. Lüllmann (1976) S. 6 ff
Neubert, D.,a.a.O. (1975) S. 25

3.2.1.1. Toxische Wirkungen an Organsystemen

Neben der Letaldosis müßte die toxikologische Prüfung vor allem die Schädigung einzelner Organsysteme oder Körperfunktionen aufklären. Dies ist aber praktisch unmöglich, da ein Pharmakon in vielfältiger Weise auf den Organismus einwirken kann und alle Parameter niemals erfaßt werden können. Folglich gibt es auch kein Schema für ein Prüfverfahren, das generell für obligatorisch anzusehen wäre. Der Prüfer hat vielmehr nach eigenem Urteil unter Verwertung seiner Erfahrung darüber zu befinden, welche Tests zur Aufdeckung eventuell vermuteter toxischer Wirkungen angebracht sind.

Problematisch ist, daß bestimmte Organschädigungen im Tierexperiment schlecht oder überhaupt nicht erkennbar sind. Dies gilt z.B. für toxische Effekte am ZNS, an Nieren, der Polyneuritis und der Thrombopenie[1]. Aus systematischen Untersuchungen besonders von Cytostatica war zu erkennen, daß die beim Menschen aufgetretenen Nebenwirkungen beim Tier zu einem erheblichen %-Satz nicht eindeutig nachweisbar waren und daß andererseits Schädigungen beim Tier sich beim Menschen zum Teil durchaus nicht wiederholten. Auch daraus ergibt sich, daß die toxische Prüfung mit noch nicht gelösten Problemen behaftet ist[2].

---

1) Schein, P. u. Mitarb., Clin. Pharmacol. Therap. 11, 3 - 40 (1970)

2) Grundsätzlich hierzu Hensel, H., Arzt- u. Arzneimittelrecht 11, 16 - 20 (1976)

3.2.1.2. Seltene toxische Wirkungen

Wie später bei der Prüfung am Menschen besteht bereits in der praeklinischen Prüfung für die Toxikologie die Notwendigkeit, auch selten auftretende toxische Schäden zu klären. Dies ist aber nur in sehr beschränktem Ausmaß möglich. Wegen eines unverhältnismäßig hohen experimentellen Aufwandes wird eine toxische Wirkung, die nur bei 1 v.H. der getesteten Tiere auftritt, zumindest in der ersten Prüfphase noch nicht für nachweisbedürftig[1] angesehen, obwohl eine schwere Nebenwirkung in diesem Ausmaß bei der breiten Anwendung am Menschen eine Katastrophe bedeuten würde.

Bei der Erfassung dieser seltenen toxischen Wirkungen bleibt ebenso wie bei toxischen Wirkungen, die überhaupt erst beim Versuch am Menschen auftreten, nur der Ausweg, daß die experimentell toxische Prüfung und Beurteilung auch während der klinischen Erprobung weiterläuft und in Zusammenarbeit zwischen Klinik und experimenteller Toxikologie toxische Effekte geklärt werden, denen bisweilen individuelle pharmakokinetische[2] oder pharmakogenetische Unterschiede zugrunde liegen.

---

1) Neubert, D., Arzneimittelprüfung 22 - 42 (1975), vgl. auch Rünke, C.L, Triangel 8, 284 - 289 (1967 - 1968)

2) Sjöquvist, L., Münch.med.Wschr. 114, 1600 - 1608 (1972)

3.2.1.3. Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Erforschung der Dosis-Wirkungs-Beziehung eines Pharmakons am Tier gibt Auskunft über die einzelnen pharmakologischen Effekte, die in einem bestimmten Dosisbereich erzielt werden können. Mit steigender Dosis nehmen zwar die pharmakologischen, zugleich auch toxikologischen Wirkungen zu. Ein Pharmakon wird aber schon und nur dann therapeutisch angewendet, wenn die beabsichtigte Wirkung mit dem vom Pharmakon erreichbaren pharmakologischen Effekt infolge richtig ermittelter Dosierung erzielt wird.

Darüber hinaus sind im Tierexperiment zur Erforschung des toxischen Spektrums und der Risikoabschätzung einer Substanz Versuche mit stark erhöhten Dosen erforderlich und nützlich. Mindestens ebenso wichtig sind aber auch Untersuchungen der sog. toxischen Minimal-Dosis. Ihre Festlegung ist problematisch, da sie die Aussage enthält, daß unterhalb der Minimal-Dosis mit hochgradiger Wahrscheinlichkeit kein toxischer Effekt gegeben ist. Besondere Bedeutung erlangt die Geringstdosis bei carcinogenen, embryotoxischen, teratogenen und mutagenen Effekten, die bislang nur bruchstückhaft geklärt sind, ganz zu schweigen von der noch weitgehend unklaren Toxikologie bei Langzeitbehandlung mit Substanzen gegen chronische Erkrankungen und der Ovulationshemmer[1].

---

1) Thurner, J., in Klinik u. Therapie der Nebenwirkungen, 18 - 54 (1973)

3.2.1.4. Spezielle toxikologische Wirkungen

Jedes neue Heilmittel bedarf der besonderen Prüfung auf mögliche carcinogene, mutagene oder teratogene Wirkungen. Da diese Wirkungen Schädigungen hervorrufen, die in der Regel eine Vielzahl von Patienten treffen, möglicherweise irreversibel sind und über mehrere Generationen fortbestehen oder als Abnormitäten in der nächsten Generation gehäuft zu Tage treten, ist die Gefährlichkeit evident. Die hier zur Verfügung stehenden Testmethoden sind kompliziert und teilweise umstritten, nicht zuletzt auch wegen der fragwürdigen Übertragbarkeit der Ergebnisse des Tierversuchs auf den Menschen, was hier aber nicht weiter ausgeführt werden kann[1].

3.2.2. Pharmakokinetik

Am Tier ist die Pharmakokinetik einer Substanz zu klären[2]. Sie zeigt die zeitliche Änderung der Konzentration in den verschiedenen Körperkompartimenten. Die zur Wirkung erforderliche Konzentrationshöhe muß dort erreicht werden, wo die molekulare Wechselwirkung mit dem biologischen Substrat eintritt. Da der Reaktionsort intra- oder extrazellulär, im Intravasal - oder Liquorraum gelegen sein kann, ist auch eine entsprechende Kinetik zu unter-

---

1) Neubert D., Arzneimittelprüfung 22 - 42 (1975)
Berde, B., Münch.med. Wschr. 114, 1591-1594 (1972, II.HJ.)
Laroche, Cl. u. Mitarb., Münch. med. Wschr. 114, 1595 - 1599 (1972, II.HJ.)

2) Dorst, F.H., Grundlagen der Pharmakokinetik (1968)

scheiden, wobei man sich üblicherweise wegen der leichten Zugängigkeit für Messungen auf die Blutspiegel- oder Harnspiegelkinetik beschränkt[1].

Bei intravenöser Gabe eines auf den Intravasalraum beschränkten Mittels kann der Blutspiegelverlauf durch die konzentrationsabhängige renale Ausscheidung bestimmt werden. Nach oraler Applikation muß das Pharmakon im Intestinaltrakt resorbiert werden, wobei physikalische Prozesse der Diffussion und gesteigerten Diffusion und aktive biologische Vorgänge die Resorptionsgeschwindigkeit beeinflussen, ebenso wie die Molekülgröße, polare Eigenschaft des Moleküls, die Wasser- oder Fettlöslichkeit, die Durchblutungsstärke des resorbierenden Organs und die Permeabilitätsverhältnisse die Aufnahme der Substanz bestimmen. Abbauprozesse in der Leber werden durch Umgehung des Pfortaderkreislaufs bei rektaler Zufuhr oder Resorption durch die Mund- und Oesophagusschleimhaut vermieden[2].

Verteilt sich die Substanz in alle Körperkompartimente, sinkt die Blutkonzentration rasch ab, so daß für eine konstante Substanzkonzentration über einen längeren Zeitraum entsprechend erhöhte Dosen erforderlich sind.

---

1) Kuschinsky, G. u. H. Lüllmann S.7 ff (1976)

2) Vgl. hierzu im einzelnen W. Oppelt in Klinische Pharmakologie u. Pharmakotherapie 66 - 81 (1973)

Zu prüfen ist auch, ob es zur Anreicherung der Substanz in bestimmten Organen kommt. So reichern sich z.B. fettlösliche Mittel im Fettgewebe, Jod in der Schilddrüse, Blei im Knochen an. Die Fähigkeit eines Pharmakons, Membrane zu passieren, bestimmt, auf welches Körpervolumen es sich verteilen und ob es die Bluthirnschranke oder die Placenta durchdringen kann.

Die Elimination eines Pharmakons wird durch seine Halbwertzeit bestimmt, also der Zeit, innerhalb derer die Substratkonzentration auf die Hälfte des Ausgangswertes innerhalb einer bestimmten Körperflüssigkeit gefallen ist, zu der bei Radioisotopen die physikalische Halbwertzeit addiert werden muß. Die Ausscheidung durch die Niere verläuft meist konzentrationsabhängig, wobei je nach Molekülstruktur des Pharmakons tubuläre Diffusions-, Sekretions- und Rückresorptionsvorgänge eine Rolle spielen. Komplizierter sind die Verhältnisse bei Beteiligung von Leber und Darm an der Elimination und im Fall der Verteilung der Substanz auf extravasale Kompartimente[1].

Die Pharmakokinetik beantwortet auch die Frage, ob bei wiederholter Zufuhr eine Substanz im Körper angehäuft wird, wann eine Addition der Wirkung eintritt und ob es bei Kombination von verschiedenen Substanzen zu einer Potenzierung der Wirkung kommt[2].

---

1) Kuschinsky, G. u. H. Lüllmann S.13 ff (1976)
Oppelt, W., a.a.O. 66 - 81 (1973)

2) Grundlegend Dettli, L., Arzneimittelprüfung, 59-68 (1975) und in Klinischer Pharmakologie u. Pharmakotherapie, 75 - 81 (1973)

3.2.3. Biologische Verfügbarkeit

Jede pharmakologisch wirksame Substanz bedarf einer galenischen Zubereitung, deren Ergebnis Tabletten, Kapseln, Dragees, Suppositorien u.a. sind. Nach der Verabreichung per os oder rektal kommt es zur Freisetzung der enthaltenen Dosis, die einen vom galenischen Material abhängigen Zeitbedarf benötigt. Das Ausmaß der Freisetzung des Wirkstoffs aus der galenischen Zubereitung ergibt die biologische Verfügbarkeit, die die zur Wirkung erforderliche Konzentration erreichen muß[1].

3.2.4. Metabolismus

Die Konzentration eines Pharmakons im Plasma und damit seine Wirkung hängt nicht nur von der Elimination, sondern auch von der Geschwindigkeit und dem Ausmaß der Biotransformation ab, also von Veränderungen im Stoffwechsel[2]. Zunächst erfolgt ein Stoffwechselschritt durch Oxydation, Reduktion oder Hydrolyse. Die zweite Phase ist überwiegend ein Entgiftungsprozeß, der zu leichter resorbierbaren Metaboliten durch Glucuronidsynthese, Sulfatsynthese oder Acetylierungsreaktionen führt.

---

1) Kuschinsky, G. u. H. Lüllmann S.32 (1975)
Schnieders, B., Arzneimittelforschung 26, 158 - 163 (1976 I. Bd.)

2) Rietbrock, N., Arzneimittelprüfung 71 - 82 (1975)
Uehleke, H., S.131 ff (1973)

Schwierigkeiten ergeben sich aber daraus, daß die Abbauvorgänge zunächst schon bei den einzelnen Tierspezies differieren und daher erst recht Unterschiede zwischen Tier und Mensch bestehen. Daher wird der Metabolismus einer neuen Substanz heute grundsätzlich an zwei Tierarten, vorzugsweise an Ratte und Hund erforscht. Jedoch auch viele andere Tierarten sind zur Erforschung der metabolischen Vorgänge bedeutsam. So acetyliert der Hund im Gegensatz zum Menschen nicht die aromatische Aminogruppe der Sulfonamide; diese Fähigkeit besitzen dagegen die Ratte und das Kaninchen. Die Katze kann kaum Glucuronid synthetisieren, dagegen die Ratte und der Hund. Phenylbutazon wird von Maus, Hund und anderen Tieren in wenigen Minuten abgebaut, beim Menschen jedoch nur 15 % pro Tag der verabreichten Dosis. Zum Nachweis der antiphlogistischen Wirkung am Tier waren daher sehr hohe Dosen notwendig, so daß der antirheumatische Effekt zuerst am Menschen festgestellt werden konnte.

Nicht nur die Abbauschritte, auch die Abbauwege und die Abbaugeschwindigkeit können differieren. Eine Voraussage für den Stoffwechsel im menschlichen Organismus kann daher bei keinem im Tierversuch metabolisch geklärten Arzneimittel getroffen werden. Dennoch ist die Erforschung des Metabolismus durch die Tierexperimentelle Prüfung für die Erprobung von Substanzen im Humanversuch unverzichtbare Vorbedingung[1].

---

1) Rietbrock, N., a.a.O., vgl. auch
Lüllmann, Dtsch. med. Wschr. 90, 1493-1498 (1964)
Remmer, H., Arzneimittelforschung 23, 1150 - 1154 (1973 Bd. II)

3.2.5. Pharmakodynamik

In der Phase des Tierversuchs gelingt es selten, die pharmakodynamische Wirkungsweise eines Pharmakons zu klären. Die Pharmakodynamik gibt Antwort auf die Frage, warum eine Substanz eine bestimmte Wirkung oder Giftigkeit hat, sie bezieht sich also auf den Wirkungsmechanismus[1]. Dabei muß auf die Methoden und Kenntnisse der Physiologie, Biochemie, Biophysik etc. zurückgegriffen werden. Es leuchtet ein, daß es noch schwieriger ist, die Pharmakodynamik am Menschen zu analysieren. Der Wirkungsmechanismus ist daher nur bei wenigen Medikamenten bekannt, wie z.B. bei den Muskelrelaxantien, nicht dagegen bei der Mehrzahl der heute verwendeten, unentbehrlichen und stark wirksamen Substanzen.

3.3. Ergebnisse des Tierversuchs

Um die Prüfsubstanz in die klinische Erprobung gelangen zu lassen, muß der Tierversuch mit dem Ergebnis enden, daß mit großer Wahrscheinlichkeit eine Steigerung der therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten beim Menschen zu erwarten ist. Dies ist z.B. dann der Fall, wenn die neue Substanz stärker wirkt als bisher bekannte Präparate, oder diese im Wirkungsspektrum günstiger ist, also in Bezug auf erwünschte wie unerwünschte Nebenwirkungen Vorteile aufweist, oder selbstverständlich dann, wenn sich eine neue Therapiemöglichkeit auftut, wo also bisher wirksame Substanzen überhaupt noch nicht vorhanden waren.

---

1) Kuschinsky, G. u. H. Lüllmann S. 2 ff (1976)
Naranjo, P. u. Mitarb. 83-103 (1973)
sowie unter experimentellen Gesichtspunkten
K. Karzel, 290 - 332 (1973)

Trotz der nur sehr bedingten Übertragbarkeit der Testresultate des Tierversuchs auf den Menschen kann auf das Tierexperiment nicht verzichtet werden. Ist man sich dieser Tatsache bewußt, kann man an Hand der richtig verwerteten Prüfung am Tier auch für den Menschen die Wirkung eines neuen Arzneimittels meist mit relativ hohem Sicherheitsgrad vorhersagen[1]. Ein solcher Schluß ist natürlich nur dort zulässig, wo sich der Stoffwechsel des Menschen vom Tier in ähnlicher Weise wie der unter den Tieren selbst unterscheidet, also entsprechende metabolische und pharmakokinetische Abweichungen vorliegen. Bei auf die Psyche wirkende Substanzen bestehen zwischen Mensch und Tier nur ganz eingeschränkte Vergleichsmöglichkeiten.

Andererseits trifft die auf der Hand liegende Annahme nicht zu, daß die dem Menschen am nächsten stehende Spezies der Affen diesem auch in Bezug des Stoffwechsels gleicht, da es sich gezeigt hat, daß Affen Pharmaka in einer dem Hund viel ähnlicheren Weise abbauen als es der Mensch tut[2].

Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen bestehen Unsicherheiten, die in dieser Phase der Prüfung nicht ausgeräumt werden können, was schon oben erwähnt worden ist. Diese resultieren vielfach beim Menschen aus Bedingungen, die im Tierversuch nicht gegeben sind, wie Alter, Geschlecht, Zustand der Organ- und Zellsysteme, Krankheiten, therapeutischen Maßnahmen, Persönlichkeitsstruktur. Entsprechend vielfältig sind daher auch mögliche Neben-

---

1) Äußerst kritisch hierzu jedoch Hensel, H., Arzt- und Arzneimittelrecht 11, 16 - 20 (1976)

2) Frohberg, H., Therapiewoche 20, 1614-1629 (1970 2.HJ.)

wirkungen[1)], die nicht erst im toxischen, sondern schon im therapeutischen Dosisbereich auftreten.

Obwohl die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse nur sehr unsichere Schlüsse auf die Wirkung eines Pharmakons beim Menschen zulassen und obwohl auch das neue Arzneimittelgesetz 76 in § 22 Abs.2 Ziff. 2 nur eine pharmakologisch-toxikologische Prüfung, nicht aber ausdrücklich Tierversuche vorschreibt, gehört die Durchführung von Tierexperimenten praktisch ausnahmslos zur unverzichtbaren Vorbedingung vor der Anwendung einer Prüfsubstanz beim Menschen, da erst mit dem Tierversuch alle wesentlichen Erkenntnisquellen ausgeschöpft sind und somit die vorklinische Prüfung erst dann nach dem gesicherten Stand der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft abgeschlossen ist[2)].

---

1) Naranjo, P., S. 83 - 103 (1973), umfassende Zusammenstellung bei Kümmerle, H.P. u. N. Goosens (1973)

2) Groß, F., Arzneimittelforschung 23, 1619-1625 (1973 II. Bd.)
Kleinsorge, H., Pharma-Dialog 26, 7 - 28 (1974)
Bock, H.E., Pharma-Dialog 31, 3 - 21 (1974)
Kleinsorge,H., Pharma-Dialog 26, 7 - 28 (1974)
Kopf, R., Pharma-Dialog 15 3 - 21 (1972)
Zbinden, G., Arzneimittelforschung 23, 1136 - 1141 (1973 II. Bd.)
Burow, W. u. H. Lüllmann S. 17 (1971)
Berde, B., Münch. med. Wschr. 114, 1591 - 1594 (1972, II. HJ.)

4. Klinische Prüfung

Zunächst ist der Ablauf der klinischen Prüfung nach klinisch-pharmakologischen Gesichtspunkten einschließlich der verschiedenen Prüfvarianten darzustellen. Ob und inwieweit die bislang geübte Praxis unter den Vorschriften des neuen Arzneimittelgesetzes einer Korrektur bedarf, wird in den Abschnitten 9 - 11 untersucht.

4.1. Prüfphase I

Es wäre abwegig, wollte man versuchen, ein allgemein verbindliches Schema aufzustellen, nach dem die klinische Arzneimittelprüfung durchgeführt werden soll oder muß. Dagegen muß man auf der Klarstellung der Prüfungsziele und der allgemeinen Voraussetzungen bestehen, unter denen die Erprobung von neuen Arzneimitteln in den einzelnen Prüfphasen durchführbar ist. Die konkrete Versuchsanordnung richtet sich nach den jeweiligen Gegebenheiten, insbesondere nach der Natur und der vermuteten therapeutischen Wirkung der Prüfsubstanz[1].

---

1) Weber, E., Phase I-Prüfungen, Arzneimittelprüfung 86 - 100 (1975)

Dudeck, J. u. Mitarb., Arzneimittelforschung 23, 1625 - 1628 (1973)

4.1.1. Spezielles Prüfungsziel

Das Ziel der Prüfung bei der ersten Anwendung eines Mittels am Menschen ist umfassend. Im Vordergrund steht die Verträglichkeit in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis. Die Pharmakokinetik, gewöhnlich kontrolliert durch die Erhebung der Blutspiegelwerte, soll zur richtigen Dosis und Form der Verabreichung auch hinsichtlich der biologischen Vertragbarkeit führen. Aussagen über den erhofften therapeutischen Zweck, Metabolisierung, unerwünschte oder unerwartete pharmakologische Effekte sollten soweit möglich sein, daß beurteilt werden kann, ob die Weiterführung der Prüfung sinnvoll ist.

4.1.2. Klinisch-pharmakologische Voraussetzungen zur Durchführung der Phase I-Prüfung

Die vorangegangenen Tierversuche müssen toxikologische, pharmakokinetische und pharmakodynamische sowie metabolische positive Ergebnisse gebracht haben. Die chemische Formel und sonstige erhebliche physikalische und chemische Daten sind dem Prüfer vorzulegen, sowie die Angaben über die vermutete Wirkungsweise und den Wirkort des Mittels. Der prüfende Kliniker muß ferner zu dem Schluß kommen, daß die Substanz, wie oben ausgeführt, mit großer Wahrscheinlichkeit neue Möglichkeiten der

Therapie oder Diagnostik schafft oder vorhandene bessert[1].

Notwendig ist weiter das Vorhandensein einer entsprechenden Qualifikation des Prüfers, der pharmakoligische, klinische, methodische und biostatistische Kenntnisse besitzen sollte[2]. Jederzeit muß der Zustand der Versuchsperson klinisch richtig beurteilt und bei Komplikationen entsprechende Hilfe geleistet werden können. Daraus folgt, daß die Prüfung in der Regel nur von einem Prüfer-Team durchführbar ist. Selbstverständlich müssen auch die nötigen Räumlichkeiten und Apparaturen verfügbar sein, nicht nur zur laufenden Überwachung und Sicherheit der Probanden, sondern auch zur Erfassung der klinischen und biochemischen Parameter.

Unabdingbar ist die vorherige Erstellung eines genauen schriftlichen Versuchsplanes, der exakt eingehalten werden muß[3].

---

1) Vgl. Ther, L., 1965, Kronenberg, G., Therapiewoche 20, 1605 - 1614 (1970), Bock, H.E., Therapiewoche 24, 4353 - 4356 (1974), Burckhardt, R. u. Mitarb., Fortschr. Med. 94, 451-454 u. 482 - 486 (1976)

2) Weber, E., a.a.O. S.88 (1975)

3) Fink, H., Meth.Inform.Med. 12, 164 - 169 (1973) Judeck, J. u. Mitarb., Arzneimittelforschung 23, 1625 - 1627 (1973)

4.1.3. Durchführung der Prüfung

Erster Prüfpunkt ist die galenische Zubereitung, die die biologische Verfügbarkeit beeinflußt. Sofern eine sofortige Freisetzung der Substanz erforderlich ist, muß sie in wässriger Lösung bei eigener Wasserlöslichkeit zugeführt werden. Jedenfalls muß sich der Prüfer an die Anordnung des Pharmakologen halten, da Zusätze sofort zur Reaktionsverfälschung führen können[1].

Kritisch ist die Wahl der Initialdosis. Die beim Tier zur Erreichung eines therapeutischen Effekts verwendete Dosis bezogen auf das Körpergewicht kann ein Anhaltspunkt sein[2]. Ein Bruchteil von dieser wird anfänglich appliziert. Handelt es sich um eine mit einem schon untersuchten Mittel verwandte Substanz, wird aus dem Verhältnis der beim Tier eingesetzten therapeutischen Dosis die voraussichtliche therapeutische Dosis beim Menschen errechnet und davon 1/5 bis 1/10 verabreicht. Fehlen Tierergebnisse, ist die Dosis nach Erfahrungen mit ähnlichen Verbindungen, nach dem beim Tier ermittelten therapeutischen Index oder sonstigen am Tier gegebenen pharmakokinetischen Eigenschaften zu schätzen und mit einem Bruchteil, etwa 1/100, zu beginnen[3].

Die Dosis kann dann gesteigert werden, bis der erstrebte pharmakodynamische Effekt deutlich wird. Zeigen sich toxische Phänomene, ist der Versuch abzubrechen.

---

1) Münzel, K., Fortschr.Arzneimittelforschung 10, 204-336 (1966) u. 14, 269-386 (1970)

2) Imhof, P., Arzneimittelforschung 23, 1147-1150 (1973 II. Bd.)

3) Groß, F. Arzneimittelforschung 23, 1619-1625 (1973 II. Bd.) u. die dort angeführte Erhebung von Blackwell, USA

Die längere Dauer der Verabreichung einer Prüfsubstanz am Menschen setzt einen Tierversuch mit dem über einen mehrfach größeren Zeitraum verabreichten Mittel voraus[1].

Die Erfassung der Meßwerte erfolgt nach dem aufgestellten Versuchsplan und an den Organen, auf die die Prüfsubstanz erwartungsgemäß einwirkt. Es handelt sich meist um physiologische und klinisch-chemische Parameter, an Hand derer die pharmako-dynamischen und pharmako-kinetischen Abläufe verfolgt werden können[2].

Dabei läßt sich oft leichter und rascher eine pharmakodynamische Wirkung, die den therapeutischen Effekt der Substanz und deren Einfluß auf den menschlichen Organismus zeigt[3], vor der Klärung der Kinetik nachweisen[4]. Auch die Erforschung der Wechselwirkungen (Interaktionen) gehört zur Abklärung der Dynamik des Pharmakons. Diese bestehen bei der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Arzneimittel in einer nahezu unübersehbaren Vielzahl von möglichen gegenseitigen Verstärkungen oder Hemmungen[5]. Aus diesem Grunde wird für die Praxis die Anwendung von Kombinationspräparaten nur eingeschränkt für sinnvoll erachtet[6].

---

1) Binns, T.B., Clinical Trials-Practical and Commercial Considerations 90-98 (1970)

2) v. Eickstedt, K.W., Arzneimittelforschung 23, 1677-1678 (1973 II. Bd.)

3) Naranjo in Klin.Pharmakologie u. Pharmatherapie 83-103 (1973)

4) Rahn, K.H. Arzneimittelforschung 23, 1618 - 1619 (1973 II. Bd.)
Groß, F., Arzneimittelforschung 23, 1619 - 1625 (1973 II. Bd.)

5) Kuschinsky, G., Deutsches Ärzteblatt 1468-1476 (I 1974)

6) Kuschinsky, G. u. H. Lüllmann, S.31 (1976)

Die Kinetik wird verfolgt über die enterale Resorption, Verteilung, Blutspiegel, Metabolismus und Elimination[1]. Da hierzu u.U. kompliziertere Messungen und Berechnungen[2] erforderlich sind, wird es für vertretbar gehalten, daß die Kinetik auch noch in späteren Prüfphasen vollständig ermittelt wird[3].

4.1.4. Versuchsteilnehmer

Nach H. Dengler[4] kommen als Probanden in Betracht: Gesunde, Patienten mit Krankheiten, bei denen die Prüfsubstanz voraussichtlich indiziert ist und Patienten, deren Krankheiten mit dem Mittel in keinem Zusammenhang stehen. Bei Gesunden besteht der Vorteil, daß die Arzneimittelwirkung nicht durch pathologische Prozesse oder notwendig verabreichte andere Medikamente beeinflußt wird. Die Erprobung an Kranken kommt in Betracht, wenn ein eventuelles Risiko besteht, das der Kranke für die Aussicht auf einen positiven Effekt auf sich nimmt, sich der therapeutische Effekt nur an Kranken nachweisen läßt (Neuroplegika, Antiarrhythmika) oder aus toxischen Gründen (Cystostatica)[5].

---

1) Dorst, F.H., Grundlagen der Pharmakokinetik (1968)

2) Dettli, C. in Klinische Pharmakologie u. Pharmatherapie 75 - 81 (1973)

3) Rahn, K.H., Arzneimittelforschung 23, 1618 - 1619 (1973 II. Bd.)

4) WHO, Regional Office for Europa, Symposium Copenhagen 29 - 36 (1972)

5) Schmähl, D., Internist 12, 115 - 119 (1971)

Nur bei besonderer Indikation sind Kinder und Jugendliche, Frauen im gebärfähigen Alter und psychiatrische Patienten zu Versuchen heranzuziehen, sofern keine mit Radioisotopen markierte Substanzen geprüft werden[1].

Die Zahl der Teilnehmer sollte auf etwa 10 Probanden beschränkt bleiben[2].

Die Probanden sind vor, während und nach der Prüfung zu untersuchen auf Veränderungen an allen wichtigen Organsystemen, wobei für Herz, Kreislauf, Lunge, Leber, Augen, Ohren und ZNS tägliche Untersuchungen, Blutbild, Urinstatus und EKG mindestens wöchentlich gefordert werden[3].

Für die frühzeitige Erkennung von möglichen unerwünschten Wirkungen sind spezielle Untersuchungen angezeigt, die sich nach der Natur und eventuellen Gefährlichkeit der Prüfsubstanz richten[4].

Ebenso wie beim Tier kann auch bei der Erprobung einer Substanz am Menschen wegen der unermeßlichen Vielzahl von Wirkfaktoren, Kettenreaktionen und ablaufenden Wechselwirkungen der molekulare Wirkungsmechanismus nur in seltenen Fällen geklärt werden[5].

---

1) Gebhardt, E., Münch.med.Wschr. 115, 1237-1249 (1973)

2) Rahn, K.H., Arzneimittelforschung 23, 1618 - 1619 (1973 II. Bd.)

3) Wolf, H.P., Arzneimittelforschung 23, 1629 - 1631 (1973 II. Bd.)
Kersting, F., Arzneimittelforschung 23, 1657-1659 (1973 II. Bd.)
Zapf, R.M., Rupp, W., Arzneimittelforschung 23, 1638 - 1640 (1973 II. Bd.)

4) Ausführlich hierzu Kimbel, K.H., Arzneimittelprüfung 51 - 56 (1975)
Laroche, Cl., Münch.med.Wschr. 114, 1595-1599 (1972 II.HJ.)

5) Pulewka, P., Med. Welt 25, 2130 - 2135 (1974)

4.2. Prüfphase II

4.2.1. Prüfungsziel

Zweck der Prüfphase II ist der Nachweis der therapeutischen Wirkung einer Substanz[1)], also deren pharmakodynamischen Effekte. Hierzu müssen die für die spezielle Erkrankung charakteristischen Parameter gemessen werden mit ausreichend empfindlichen Indikatoren. Die allgemeine Überwachung der Probanden erfolgt nach den in der Prüfphase I aufgezeigten Grundsätzen.

4.2.2. Menge und Art der Verabreichung

Auch in dieser Prüfphase bedarf die Wahl der Dosis genauerer Beachtung. Nach der vorangegangenen erstmaligen Anwendung ergeben sich Hinweise für den therapeutischen und toxischen Dosisbereich. Es geht jetzt aber darum, die der individuellen Therapie angepaßte Dosis zu finden, wozu eine Reihe von Dosen getestet und u.U. auch auf die Dosis-Wirkungskurve zurückgegriffen werden muß.

Wichtig ist auch, daß die Applikation im Versuch die gleiche ist wie bei der späteren Anwendung, da enterale Resorption und Metabolisierung durch die Leber zu Wirkungsveränderungen führen können, die bei intravenöser Gabe u.U. nicht auftreten.

---

1) Rahn, K.H., Arzneimittelforschung 23, 1618 - 1619 (1973 II. Bd.)
Klinische Arzneimittelprüfung 110 - 114 (1975)

Entsprechendes gilt für die galenische Zubereitung.

Bei langfristig zu verabreichenden Substanzen ist schon in dieser Versuchsphase auf Verträglichkeit, Toleranzentwicklung, Kumulationseffekte zu achten und im Zusammenhang mit anderen verabreichten Medikamenten auf noch nicht bekannte Interaktionen[1].

4.2.3. Art und Zahl der Versuchsteilnehmer

Aus dem Versuchszweck des Nachweises eines therapeutischen Effekts ergibt sich, daß sich die Versuchsteilnehmer ausschließlich aus Patienten zusammensetzen. Nach welchen Gesichtspunkten die Gruppenbildung zu erfolgen hat, wird weiter unten erörtert. Bei der Teilnahme von Kindern sind besondere Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich einer größen- und gewichtsabhängigen Dosierung, einer möglichen anderen Elimination und möglichen genetischen Schäden zu beachten.

Die Zahl der an der Prüfung beteiligten Patienten wird auf 100 - 200 beziffert[2]. Möglicherweise sind daher wegen Patientenmangels Untersuchungen im Rahmen eines Verbundforschungsprogramms, in das mehrere Kliniken einbezogen sind, nötig, wodurch sich bei reproduzierbaren

---

1) Remmer, H., Arzneimittelforschung 23, 1150-1154 (1973 II. Bd.)
Kuschinsky, G., Dtsch.med.Wschr. 80, 1287-1289 (1955 2.HJ.)
Dennig, H., Therapiewoche 7, 445-448 (1957)
Überla, K., Therapiewoche 22, 2046-2052 (1972)
Klinger (1974)
Kuschinsky, G., Dtsch. Ärzteblatt 1468-1476 (1974 I)

gleichen Ergebnissen die Aussagekraft der Prüfung wesentlich erhöht.

4.3. Prüfphase III

In der III. Prüfungsphase wird nach selteneren Nebenwirkungen gefahndet, die bisher wegen der relativ kleinen Stichproben statistisch nicht in Erscheinung treten konnten. In Frage steht weiter ein eventuelles unterschiedliches Verhalten verschiedener Bevölkerungskollektive, darüber hinaus werden ethnische Verhaltensvarianten nach Rassen oder genetisch-rassische oder umweltbedingte Verschiedenheiten des Metabolismus untersucht. Schließlich können Vergleichsprüfungen mit anderen Medikamenten in größerem Umfang durchgeführt sowie Langzeitversuche zur chronischen Anwendung der Prüfsubstanz angesetzt werden, die allerdings zum Teil in die nächste Prüfphase übergreifen.[1)]

Diese Prüfungsziele sowie die Erforschung eines breiten therapeutischen Effekts der Prüfsubstanz erfordern eine entsprechend große Anzahl von Patienten. Die Durchführung von sog. multiklinischen Studien findet somit hauptsächlich in dieser Prüfphase statt. So wurde eine Reihe von Medikamenten nach exakt ausgearbeiteten Versuchsprotokollen gleichzeitig an Kliniken verschiedener Länder

---

1) Hitzenberger, G., Klin. Arzneimittelprüfung 130-132 (1975)
Rahn, K.H., Arzneimittelforschung 23, 1618-1619 (1973 II. Bd.)

oder gar Erdteilen geprüft[1].

Es hat sich dabei die Notwendigkeit gezeigt, daß auch der Fach- und Allgemeinarzt in die Prüfphase III einbezogen werden sollte[2]. Der Klinikpatient reagiert oft anders als der ambulante Patient. Ferner kommen viele leichtere Erkrankungen nicht zur Einweisung, andererseits sind die in der Klinik behandelten Krankheitsprozesse bereits meist fortgeschritten. Auch leichtere Nebenwirkungen werden in der Regel nicht in der Klinik, sondern in der freien Praxis erfaßt.

Mit dem positiven Abschluß der vorangegangenen Prüfphasen sind nach den heute möglichen und üblichen Testmethoden folgende Eigenschaften des Medikaments mit unterschiedlicher Vollständigkeit erforscht: Toleranz, Dosierung, Applikationsweise, pharmazeutische Zubereitung, Pharmakokinetik einschließlich Metabolismus, Pharmakodynamik, Wirkungsmechanismus, Indidationsbereich, Kontraindikationen, therapeutischer Effekt. Die Substanz kann nun unter Vorlage der schriftlichen Prüfungsunterlagen vom Bundesgesundheitsamt in das Spezialitätenregister eingetragen und dem Hersteller die Befugnis erteilt werden, das neue Heilmittel in den Verkehr zu bringen, § 25 AMG 1976.

---

1) Hitzenberger, G., Klin. Arzneimittelprüfung 130-132 (1975)
Schütz, J., Klin. Arzneimittelprüfung 134 (1975)
Blumenbach L u. Mitarb., Arzneimittelforschung 24, 437 - 441 (1974)

2) Hitzenberger, G., a.a.O. S. 132
Neuhaus, G.A., eben dort S. 133

4.4. Prüfphase IV

Geplante und kontrollierte Langzeitversuche werden gefordert zur genaueren Bestimmung der therapeutischen Wirkung wie auch des therapeutischen Risikos eines Arzneimittels[1].

Die therapeutische Wirksamkeit kann in bestimmten Fällen erst durch breite Anwendung über lange Zeit festgestellt werden. So besteht z.B. die Wirkung einer Substanz im Zeitpunkt der Registrierung im pharmakologischen Effekt der Senkung des Blutcholesterin-Spiegels. Der weitere Effekt der Minderung des Risikos einer Arteriosklerose kann aber erst nach Beobachtung eines großen Kollektivs[2] über Jahre hinweg festgestellt werden.

Auch die sichere Einschätzung des therapeutischen Risikos verlangt Langzeiterfahrung, wie sie nach Arzneimittelkatastrophen immer wieder für notwendig erachtet wurde. Nur in dieser Prüfphase wäre z.B. das Risiko von Blutbildschäden durch Chloramphenicol zu verifizieren, wozu rund 500 000 Patienten am Versuch teilnehmen müßten[3].

Die Prüfphase IV soll weiter einen umfassenden Arzneimittelvergleich ermöglichen[4]. Die neue Substanz soll darauf geprüft werden, ob der therapeutische Effekt zuverlässiger und schneller als bei anderen Mitteln ein-

---

1) Friebel, H., Klin. Arzneimittelprüfung 145-151 (1975)

2) Dudeck J. u. Mitarb., Arzneimittelforschung 23, 1625 - 1628 (1973 II. Bd.)

3) Schaumann, W., Klin. Arzneimittelprüfung 152-153 (1975) Friebel, H., a.a.O.

4) Friebel, H., a.a.O. S. 147

tritt, ob und welche Nebenwirkungsunterschiede bestehen und ob es häufiger und weniger häufig appliziert werden muß.

In diesem Zusammenhang spielt für die Zukunft die Frage der wissenschaftlichen Fundierung einer rationellen Arzneitherapie eine Rolle.

Schließlich können die Ergebnisse der Langzeitprüfung zu einer Erweiterung der Indikation führen. So wird das Malariamittel Cloroquin auch in der Rheumatherapie und das Hochdruckmittel Reserpin zur Bekämpfung von Psychosen und psychomotorischer Hyperaktivität eingesetzt.

Denkbar sind ferner toxikologische Spätschäden und unbekannte Nebenwirkungen[1]. Dies gilt besonders für die heutigen, hochwirksamen Präparate wie Antibiotika, Glykoside, Analgetika, Psychopharmaka und Hypnotika, wenngleich auch ein sicherer Ausschluß von Nebenwirkungen nicht möglich ist[2]. Schon die bekannten möglichen Nebenwirkungen der täglich eingesetzten Medikamente sind so umfangreich, daß der Verordnung oft eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung vorauszugehen hat[3].

---

1) Friebel, H., a.a.O. S. 148
Groß, F., Arzneimittelforschung 23, 1619 - 1625 (1973 II. Bd.)

2) Mayer,K., Therapiewoche 24, 2707-2708 (1974)
Bucher, K., in Kümmerle u. Goosens S. 3 ff (1973)

3) Vgl. z.B. die Zusammenstellung der Nebenwirkungen allein auf das Nervensystem von
Langohr, H.D. u. H.H. Janzik, Therapiewoche 24, 2711 - 2717 (1974)
Langohr, H.D. u. F. Schumm, Therapiewoche 24, 2729 - 2732 (1974)
Schumm, F. u. H.D. Langohr, Therapiewoche 24, 2718-2726 (1974)
Petruch, F. u. F. Schumm, Therapiewoche 24, 2756 - 2765 (1974)
Janzik, H.H. u. F. Schumm, Therapiewoche 24, 2750 - 2754 (1974)
Schumm, F. u. Mitarb. Therapiewoche 24, 2735-2748 (1974)
Janzik, H.H. u. Mitarb. Therapiewoche 24, 2765 - 2768 (1974)

In Deutschland werden aber geplante und kontrollierte Langzeitversuche relativ selten durchgeführt, obwohl sie vom wissenschaftlichen Standpunkt in verschiedenen Therapiebereichen unabdingbar sind, da die Folgen z.B. der über extrem lange Zeiträume applizierten Ovulationshemmer bis heute noch nicht abschätzbar sind[1]. Diesbezügliche Prüfungen sowie kontrollierte Langzeitversuche in oben beschriebenem Sinne werden vor allem in USA und in England ausgeführt[2].

Dagegen gibt es nationale und internationale Instanzen, die Beobachtungen von Nebenwirkungen in der Praxis sammeln und verwerten, so die World Health Organisation Research Centre for International Drug Monitoring und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Göttingen[3]. Diesen Gremien werden Zufallsbefunde aus Klinik und freier Praxis berichtet; es handelt sich hierbei also nicht um im kontrollierten Versuch gewonnene Ergebnisse. Proband ist jeder Patient, der das Pharmakon verschrieben bekommt. In dieser unkontrollierten Prüfung befindet sich praktisch jedes zugelassene und angewendete Medikament. Die Prüfphase beginnt mit dem Inverkehrbringen des Medikaments und endet gegebenenfalls mit seiner Rücknahme vom Markt durch den Hersteller.

---

1) Neubert, D., Klin. Arzneimittelprüfung S.33 (1975)
Friebel, H., eben dort S. 146
Schaumann, W., eben dort S. 153

2) Groß, F., Klin. Arzneimittelprüfung S. 158 (1975)

3) Homann, G., Arzneimittelforschung 23, 1205 - 1208 (1973 II. Bd.)

4.5. Die Beweisführung in der klinischen Prüfung

Die einfachste Feststellung eines therapeutischen Effekts bei der Anwendung eines neuen Arzneimittels besteht im Vergleich des Zustandes des Patienten nach Anwendung des Pharmakons mit dem Zustand, der bestehen würde, hätte der Beobachter die Applikation unterlassen. Diese unkontrollierte Beobachtung hatte, wie die Geschichte der Pharmakologie beweist, durchaus einigen Erfolg, wenn man an Aspirin, Digitalis und Anti-Parkinson-Präparate denkt. Abgesehen davon gibt es Pharmaka, deren Nachweis nur durch unkontrollierte Beobachtung möglich war, wie z.B. die oralen Contraceptiva[1]. Auch die Wirkung des Conteber wurde von Martini u. Mitarb. an der kleiner werdenden Kaverne eines einzigen Patienten beobachtet[2].

Nach heutigen wissenschaftlichen Anforderungen kann ein Wirkungsnachweis von Pharmaka nur in der kontrollierten Versuchsanordnung erbracht werden[3]. Jede außerhalb des kontrollierten Versuchs unternommene Beweisführung scheitert daran, daß wegen der Verschiedenartigkeit der Patienten, der Behandlungsunterschiede der Ärzte und sonstiger unterschiedlicher Mitursachen falsche Schlussfolgerungen möglich sind[4].

---

1) Lasagna, L., Triangel 11, 145 - 147 (1973)

2) Beitr. Klin. Tuberk. 104, 515 - 578 (1951)

3) Grundlegend Martini, P., 4. Aufl. S.7 ff (1968)
ferner Martini, P., Meth.Inform.Med. 1.2, 1 - 5 (1962/63)

4) Lasagna, L., Meth.Inform.Med. 1.2, 79 - 82 (1962/63)

Die Elemente des naturwissenschaftlichen Versuchs sind die Willkürlichkeit des Experimentators, insofern dieser dem Versuchsobjekt seinen Willen aufzwingt, die Wiederholbarkeit des Experiments und der dadurch demonstrierte Kausalzusammenhang. Im klinischen Versuch läßt sich aber nicht ohne weiteres ein exakt naturwissenschaftlicher Kausalzusammenhang demonstrieren[1]. Schon im Organismus des Tieres laufen vielfältige und komplexe Reaktionen ab, deren Beeinflussung durch Heilmittel nicht mit der gleichen Schlüssigkeit verdeutlicht werden kann, wie es die Kategorien von Raum, Zeit etc. der Physik erlauben. Beim Menschen mit seinen Eigenschaften des Unterbewußten, Fühlens und Miterlebens des Bewußt-Geistigen und der Freiheit des Willens muß die Feststellung von kausalen Wirkungsverläufen noch viel problematischer sein.

Erschwerend kommt hinzu, daß der klinische Versuch am kranken Menschen ablaufen muß, dem nicht nur kein Nachteil entstehen darf, sondern dessen Heilungschance durch die Teilnahme an einer Arzneimittelprüfung eher steigen sollte. Ferner kann der Untersucher oft nicht so häufig messen und zählen, wie es zur Erlangung absolut sicherer Grundlagen für die Statistik nötig ist.

---

1) Martini, P., Münch.med.Wschr. 101, 1421 - 1427 (1959 2. HJ.)

4.5.1. Klinische Prüfung nach biometrischer Planung

Nur eine nach biometrischer Planung durchgeführte Arzneimittelprüfung ist beweiskräftig[1]. Eine exakte Fragestellung bestimmt den Versuchsgang. Danach werden die Vergleichsgruppen festgelegt, die Eigenschaften der Probanden aufgestellt und die Merkmale fixiert, deren Änderung gemessen werden muß.

4.5.2. Vergleichsprüfung

Die klinische Arzneimittelprüfung ist nur dann beweisend, wenn ihr Ergebnis durch den Vergleich gewonnen wird. Der Vergleich kann nicht den in der Literatur mitgeteilten Fallschilderungen entnommen werden, er ist innerhalb des Versuchs zu führen. Als Möglichkeiten bieten sich an ein Vergleich mit einem Placebo, mit der geltenden Standard-Therapie oder verschiedenen Dosen der Prüfsubstanz[2].

---

1) Überla, K., Klin. Arzneimittelprüfung 137 - 144 (1975)
Überla, K., Arzneimittelforschung 23, 1192-1196 (1973)
v.Eimeren, W. u. K. Überla, Pharma-Dialog 36, 3 - 17 (1975)
Lindner, A., Planen u. Auswerten von Versuchen (1969)

2) Oberholzer, R.J.H., Pharm. Act.Helv. 39, 465-469 (1964)

4.5.3. Vergleichbare Kollektive

4.5.3.1. Homogene Gruppenbildung

Ein Vergleich setzt die Existenz bzw. die Schaffung vergleichbarer Kollektive voraus. Für die klinische Arzneimittelprüfung bedeutet dies, daß sich die Vergleichsgruppen durch nichts als nur durch die Behandlung unterscheiden dürfen[1]. Dazu ist erforderlich, daß nur Patienten mit möglichst gleichen Merkmalen und Eigenschaften (Alter, Geschlecht, Krankheit) zu Gruppen zusammengefaßt werden und somit Homogenität des Kollektivs begründet wird[2]. Hinsichtlich der Krankheit muß also ätiologisch die gleiche Krankheit vorliegen, was eine exakte Diagnose voraussetzt. Der Befund z.B. einer Pneumonie wäre für die klinische Prüfung unzureichend, da die Viruspneumonie von der ätiologisch andersartigen bakteriellen Pneumonie unterschieden werden muß. Pathogenese, Krankheitsstadium und auch die Schwere der Erkrankung müssen übereinstimmen[3].

Der therapeutisch kollektive Vergleich eignet sich hauptsächlich bei rasch verlaufenden Prozessen, wie z.B. bei akuten Infektionskrankheiten, Lungenembolien und Herzinfarkten[4]. Die Arzneimittelprüfung bei länger

---

1) Martini, P., Münch.med.Wschr. 101, 1421-1427 (1959 2. HJ.)
2) Martini, P., Meth.Inform.Med. 1.2, 1-5 (1962/63)
   Pflanz, M., Med. Welt 19, 682-688 (1968)
3) Martini, P., Meth.Inform.Med. a.a.O.
4) vgl. z.B. Blittersdorf, F., Meth.Inform.Med. 1.2, 134 - 137 (1962/63)

dauernden Krankheiten ist erschwert durch die notwendige Versuchsbedingung, homogene Kollektive zu bilden, da die Krankheitsdauer oft zu vielfachen individuellen Organschäden führt und das Kollektiv mit heterogenen Merkmalen ausstattet, die eine Vergleichbarkeit ausschließen. So muß die Versuchsplanung z.B. bei bösartigen Tumoren vom klinischen Bild, der Histologie, der Topographie und dem Schweregrad nach dem TNM-System[1] ausgehen[2]. Existiert keine definierte Stadieneinteilung, bleibt nur die Anamnesendauer als Anhaltspunkt.

Das bedeutet, daß bei den Leukämien mangels einer TNM-Klassifikation der Beginn der Krankheit möglichst genau zu erfassen ist. Im Gegensatz zu den primär lokalisierten und metastasierenden Malignomen manifestieren sich die Leukosen nach primär generalisierter Erkrankung der blutbildenden Organe oder des lymphatischen Systems in einer von der normalen Regulation unabhängigen Blutzellenneubildung nach Art des malignen Wachstums. Unterscheidungsmerkmale der Leukosen sind daher das morphologische Zellbild und die Verlaufsform[3].

---

1) Reifferscheid, M., S. 238 (1974)
Arnal, M.L., Dold, U., Meth.Inform.Med. 6, 70 - 72 (1967)

2) Oberhoffer, G., Meth.Inform.Med. 1.2, 91 - 95 (1962/63)

3) Lange, J., Schumacher, K., Meth.Inform.Med. 1.2, 95 - 99 (1962/63)

Bei Krankheiten mit unaufgeklärter Pathogenese wie bei den chronisch-rheumatischen Erkrankungen ist für die Zuweisung zu homogenen Kollektiven der Formenkreis der Erkrankungen nach typischen Symptomen und Symptomverbindungen aufzugliedern[1], so daß das rheumatische Fieber, die primär chronische Polyarthritis und die deformierende Arthrose für die Versuchsplanung differenziert werden müssen.

Als Mitursachen dürfen auch sonstige therapeutische Maßnahmen wie die Verabreichung von Medikamenten, physikalische oder diätetische Applikationen, Bettruhe, körperliche Bewegung, Sorge für Nachtruhe und psychotherapeutische Beeinflussung wie Zuspruch nicht übersehen werden.

Die nach vorstehenden Regeln gebildeten Kollektive sind strukturgleich. Der Strukturgleichheit korreliert die Beobachtungsgleichheit. Diese besagt, daß Krankheiten und Symptome bei beiden Gruppen gleich definiert sein und daß Beobachtungen und Messungen in gleicher Weise durchgeführt werden müssen.

---

1) Schuler, B., Meth.Inform.Med. 1.2, 128 - 134 (1962/63)

4.5.3.2. Zuteilungsmodi

Werden durch die Begründung homogener Vergleichsgruppen bekannte und ausschaltbare Mitursachen eliminiert, so können die theoretisch in unendlicher Vielzahl bestehenden unbekannten Einflüsse nur dadurch ausgeschaltet werden, daß sie gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt werden. Die Aufteilung der Patienten muß streng nach den Gesetzen des Zufalls vorgenommen werden (Randomisation)[1].

Gilt es, bekannte Störgrößen auszuschalten, so ist die Bildung von Blöcken oder Untergruppen erforderlich. Dem Asthma bronchiale z.B. liegen verschiedenartige Entstehungsursachen zugrunde wie allergische, bronchitische oder psychogene Faktoren. Außerdem spielen Alter, Geschlecht, Resistenz und bisherige Krankheiten eine Rolle. Homogenität kann nur durch Bildung von Untergruppen erreicht werden, denen die Patienten wiederum nach den Gesetzen des Zufalls zugeteilt werden (Stratifikation)[2].

---

1) Martini, P., Meth.Inform.Med. 1.2, 1 - 5 (1962/63)
Hartmann,E., Meth.Inform.Med. 1.2, 91 - 97 (1973)
Dudeck, J. u. Mitarb., Arzneimittelforschung 23, 1625 - 1628 (1973 Bd. II)
Welte, E., Meth.Inform.Med. 1.2, 95 - 100 (1962/63)
Blittersdorf, F., Meth.Inform.Med. 1.2, 134 - 137 (1962/63)
Winne, G., Arzneimittelforschung 18, 249 - 253 (1968)

2) Heymer, A. u. P. Martini, Münch.med.Wschr. 105, 2379 - 2386 (1963 2. HJ)

4.5.3.3. Wiederholung und Fehlervermeidung

Da der pharmakologische Effekt nur durch das Messen oder Zählen der im Versuchsplan festgelegten Parameter demonstriert werden kann, jeder Meß- oder Zählvorgang mit einer Fehlermöglichkeit behaftet ist, kann das Versuchsergebnis nur durch eine Vielzahl von Messungen gesichert werden[1].

Bekannte, ausschaltbare Fehler sind durch eine richtige Methodik auszuschalten[2]. Nicht erforderliche Medikamente sind wegzulassen (Polypragmasie). Die zu einer bestimmten Zeit festgelegten Kontrollen sind genau durchzuführen.

Bekannte, nicht ausschaltbare Fehler sind die üblichen Meßungenauigkeiten und die biologischen Spontanschwankungen. Diese können nur durch die Statistik ausgeglichen werden. Erst in jüngster Zeit wird die Fehlerforschung bei der Erhebung und Dokumentation klinischer Befunde systematisch betrieben[3].

---

1) Büttner, H., Meth.Inform.Med. 3, 105-109 (1964)
Wepler, R., Rommel, K., Dtsch.med.Wschr. 98, 2307 - 2311 (1973 2. HJ.)

2) Oberhoffer, G., Meth.Inform.Med. 1.2, 91 - 95 (1962/63)

3) Wagner, G., Meth.Inform.Med. 3, 117 - 127 (1964)
Immich, H., Meth.Inform.Med. 3, 95 - 98 (1964)
Reisner,J.,*Meth.Inform.Med. 3, 103 - 105 (1964)
*G.Stutzer

Für den Einzelversuch und seine vielfachen Messungen hat die Wiederholung des Arzneimitteltests an anderer Stelle des Landes oder der Welt Bedeutung. Fallen mehrere getrennt durchgeführte Prüfungen in gleicher Weise positiv aus, so werden damit hinsichtlich ihrer Allgemeinerungsfähigkeit noch überzeugendere und bestandskräftigere Aussagen und Wertungsnachweise erzielt.

4.5.4. Merkmale und Parameter

Auch die Merkmale, an Hand derer die Arzneimittelwirkung verifiziert werden soll, müssen vor Versuchsbeginn genau festgelegt und definiert sein. Im Idealfall sind ausschließlich objektive Beurteilungskriterien zu fordern. Diese müßten weiter repräsentativ für eine bestimmte Krankheit sein, sensibel gegenüber der Prüfsubstanz, reversibel, wiederholt beobachtbar, meßbar[1]. Nicht repräsentatives Merkmal wäre z.B. die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, weil diese bei einer Vielzahl von Krankheiten beschleunigt ist. Obwohl nicht meßbar, ist ein Röntgenbefund ein objektives Kriterium, das die Tumorgröße anzeigt, das jedoch nicht beliebig oft wiederholt werden kann.

---

1) Oberhoffer, G., Meth.Inform.Med. 1.2, 91 - 95 (1962/63)
Heite, H.J., Meth.Inform.Med. 1.2, 53 - 59 (1962/63)

Bei unheilbaren Krankheiten wie den Tumoren ist die Auswahl objektiver Kriterien nahezu unmöglich, da man auf das Erkennen geringer und nur vorübergehender Besserungen im Krankheitsverlauf angewiesen ist, wobei noch stets die mögliche Spontanremission in Betracht gezogen werden muß. In diesen Fällen bleibt nur die Errechnung der Absterbekurve oder der mittleren Überlebenszeit als Kriterium[1].

Eine ganze Liste von Merkmalsfeldern muß vor allem dort angelegt werden, wo ein Pharmakon überwiegend oder ausschließlich auf subjektive Merkmale einwirkt. Dies ist vor allem bei Substanzen z.B. gegen Angina pectoris oder allgemein bei Analgetika und Psychopharmaka der Fall. Bei der Versuchsplanung der multiplen Sklerose wird die Wirkung einer Substanz nach einer umfangreichen Tabelle von Beurteilungskriterien verdeutlicht[2].

---

1) Oberhoffer, G., a.a.O.

2) Welte, E., Meth.Inform.Med. 1.2, 95 - 100 (1962/63)

4.5.5. Individualvergleich

Bei chronischem Krankheitsverlauf mit reversiblen Symptomen ist nur der individuelle Vergleich möglich, der im Vergleich verschiedener Verlaufsphasen bei ein und demselben Patienten besteht[1]. Durch die Ausschaltung der auf der Individualität beruhenden anlage- und umweltbedingten Verschiedenartigkeiten ist bei diesem Phasenvergleich Homogenität im höchsten Maße hergestellt. Andererseits kommt wegen der durch den chronischen Krankheitsverlauf individuell gesetzten somatischen und psychischen Schäden ein kollektiver Vergleich nicht mehr in Betracht[2].

Im übrigen ist auch beim individuellen Vergleich auf Struktur- und Behandlungsgleichheit streng zu achten und das Setzen von Mitursachen, insbesondere solcher therapeutischer Art, zu vermeiden. Die Verlaufsphasen dürfen sich durch nichts als nur durch die Behandlung unterscheiden. So wird z.B. bei äußeren Hautkrankheiten verlangt, daß die Prüffelder symmetrisch liegen, die Hautausschläge sich symmetrisch manifestieren und eine Resorption des Prüfmittels durch die Haut und dessen Transport auf dem Blutwege zum gegenseitigen Prüffeld ausgeschlossen ist[3].

---

1) Martini, P., Meth.Inform.Med. 1.2, 1 - 5 (1962/63)

2) Martini, P., Münch.med.Wschr. 101, 1421 - 1427 (1959 2. HJ.)
Schuler, B., Meth.Inform.Med. 1.2, 129 - 134 (1962/63)

3) Heite, H.J., Meth.Inform.Med. 1.2, 53 - 59 (1962/63)

Besonderes Augenmerk ist auf die Mitursache in Form einer spontanen Änderung des Krankheitsverlaufs und von Spontanremissionen zu richten. Bei den chronischen Leukosen können letztere an Hand der objektiven Kriterien des Blutbildes, der Milz- und Lebergröße, des Lymphknotenstatus und der Knochenmarkpunktion verfolgt werden[1].

Oft ist auch eine Vorbeobachtungsperiode zur sicheren Einschätzung des vermutlichen weiteren Verlaufs des Leidens ohne das Prüfmittel erforderlich, wie z.B. bei der chronischen Verlaufsform der multiplen Sklerose[2]. Wieder andere Versuchsbedingungen bestehen beim chronischen Asthma bronchiale oder bei chronischen rheumatischen Erkrankungen[3], wo Zeiten mit wellenförmigen Anfällen und anfallfreie Zeiten abwechseln und die therapeutische Bedingtheit des beschwerdefreien Intervalls nachzuweisen ist[4].

Beruhen Spontanheilungen schließlich auf geographischen, jahreszeitlichen oder sonstigen zyklischen Schwankungen, versagt auch die Beweisführung im individuellen Vergleich[5].

---

1) Lange, J., Schumacher, K., Meth.Inform.Med. 1.2, 95 - 99 (1962/63)

2) Welte, E., Meth.Inform.Med. 1.2., 95 - 100 (1962/63)

3) Schuler, B., Meth.Inform.Med. 1.2, 129 - 134 (1962/63)

4) Heymer, A. u. P. Martini, Münch.med.Wschr. 105, 2379-2386 (1963 II.HJ.)

5) Hartmann, E. Meth.Inform.Med. 12, 91 - 97 (1973)

4.5.6. Klinische Prüfvarianten

4.5.6.1. Offene Versuchsanordnung

Bei der offenen Versuchsanordnung sind Prüfer, behandelnder Arzt und Patient über den gesamten Versuchsablauf und vor allem über die Therapie informiert. Wird im übrigen der Versuchsplan eingehalten, erfolgt insbesondere eine korrekte Zufallseinteilung, kann das Ergebnis dieses einfachsten Prüftyps ebensowenig angezweifelt werden wie das der noch zu erörternden komplizierteren Verfahren.

In Betracht kommt diese Form der Prüfung, wenn objektive, sonstigen Einflüssen entzogene Parameter zur Verfügung stehen wie der Blutzuckerspiegel beim Vergleich verschiedener Antidiabetika.

4.5.6.2. Funktion des Placebo in der klinischen Prüfung

Der Satz, daß die Vergleichsgruppen sich nur bezüglich der Behandlung mit der Prüfsubstanz unterscheiden dürfen, bedarf der Präzisierung. Denkbar ist, daß der nichtbehandelten Kontrollgruppe überhaupt kein Mittel oder aber ein pharmakologisch unwirksames Mittel verabreicht wird. Mit beiden Varianten sind unterschiedliche Wirkungen verknüpft.

Die Krankheit trifft den Menschen in seiner Ganzheit; seelische und körperliche Prozesse greifen untrennbar ineinander. Das Ausmaß der seelischen Reaktionen, der Beteiligung der psychischen und somatischen Funktionen, ist individuell verschieden. So gibt es auch für die Heiltheorie verschiedene Richtungen: der Auffassung der vorwiegend naturwissenschaftlich orientierten Medizin, die jeden Heilungseffekt überwiegend auf chemisch-pharmakologische Wirkung zurückführt, steht die Meinung der mehr psychotherapeutisch ausgerichteten Schule gegenüber, die jedes Symptom als im wesentlichen emotionsbedingt erklärt und die auf Medikamente praktisch ganz verzichten zu können glaubt[1)], während ein beide Extreme verbindender Standpunkt für den Heilerfolg grundsätzlich die Pharmako- und Psychotherapie verantwortlich macht, beide allerdings zu individuell unterschiedlichen, letztlich nicht klärbaren Anteilen[2)].

Am deutlichsten tritt die psychische Komponente eines Krankheitsprozesses und dessen therapeutische Beeinflussbarkeit bei der Verabreichung von Substanzen ohne pharmakologische Wirkung in Erscheinung, einem sog. Placebo[3)]. Die Placebowirkung wurde ursprünglich vor allem von amerikanischen Autoren eingehend untersucht. Sie ist unterschiedlich stark und abhängig von der Häu-

---

1) Clauser, G., Dtsch.med.Wschr. 81, 370-376 (1956, 1.HJ)

2) Schultz, J.H., Binome Psychotherapie (1951)
Grote, L.R., Therapiewoche 7, 75 - 78 (1956/57)
v. Manger-Koenig, L., Münch.med.Wschr. 114, 41 (1972,1. HJ)

3) Zöllner, G., Therapiewoche 7, 79 - 83 (1956/57)
Schindel, L., Arzneimittelforschung 17, 892 - 895 (1967)

figkeit der Applikation[1]. Außerdem ist die Placeboempfindlichkeit sogar von Kollektiv zu Kollektiv verschieden. Selbst bei schweren Krankheiten wie z.B. Karzinomleiden hält die Placebowirkung oft über Monate hinweg an[2].

Je nach Applikationsform - Injektionen, Dragees, Tabletten, Säfte - werden unterschiedliche therapeutische Wirkungen erzielt, wobei sogar Form und Farbe der Dragees eine Rolle spielen. Welche Darreichungsform in Frage kommt, variiert je nach Symptom. Als Schlafmittel sind Tabletten gelegentlich zu 48 %, der Schlaftrunk zu 69 % und hellrote Gelatinekapseln zu 81 % wirksam. Geringste Wirkungen haben allgemein Placebo-Suppositorien[3].

Andererseits gibt es Symptome mit allgemein geringerer Placebo-Reaktion, wie z.B. bei Obstipation[4]. Das Auftreten bestimmter Empfindungen, wie die Wärmeempfindung bei Ca-Injektion, begünstigt die Lösung tetanischer Krämpfe[5]. Schließlich führen positive und negative Suggestionen eindeutig zu verschiedenen Ergebnissen[6].

---

1) Lasagna, L. u. Mitarb., Amer.J.Med. 16, 770-779 (1954)

2) Clauser, G., Therapiewoche a.a.O.

3) Clauser, G. u. Klein, Münch.med.Wschr. 39, 896 (1957)
Clauser, G., Dtsch.med.Wschr. 81, 370-376 (1956 1.HJ)
Therapiewoche 7, 72 - 75 (1956/57)

4) Clauser, G u. Mitarb., Med.Klin. 52, 1071 - 1073 (1957 1. HJ)

5) Clauser, G., Dtsch.med.Wschr. 81, 370-376 (1956 1.HJ)

6) Kuschinsky, G., Dtsch. Ärzteblatt 1468 - 1476 (1974)
Schulten, H., Die Medizinische 1231-1235 (1956 2.HJ)

Das Ausmaß der Placebo-Effekte läßt sich nie allgemein voraussagen, da sie von Ort zu Ort oder Land zu Land unterschiedlich ausfallen. Lasagna[1] konnte z.B. bis zu 50 % der Fälle Analgesie erzielen, während andere überhaupt keine Wirkung registrierten[2], Ähnlich verhält es sich mit einer Vielzahl von Krankheitssymptomen[3].

In einer 15 Untersuchungen zusammenfassenden Darstellung von Beecher wird die durchschnittliche Wirksamkeit der Placebotherapie mit 35,2 $\pm$ 2 v.H. beziffert[4]. Demnach würde mehr als ein Drittel der amerikanischen Bevölkerung auf Placebo reagieren. Über Deutschland liegt, soweit in der Literatur ersichtlich, eine entsprechende Untersuchung nicht vor, so daß die Annahme von Jores[5], der Anteil liege hier höher, bestritten werden konnte[6].

---

1) Lasagna, L. u. Mitarb., Amer.J.Med. 16, 770 - 779 (1954)

2) Sadove, M.S. u.Mitarb., J.Amer.med.Ass. 116, 1432 - 1437 (1958)

3) vgl. grundsätzlich hierzu Haas, G.H. u. Mitarb., Fortschr. Arzneimittelforschung 1, 279-454 (1959)

4) Beecher, H.K. u.a., J.Amer.med.Ass. 159, 1602 - 1606 (1955)
Pflanz, M., Die Medizinische 1235 - 1238 (1956, 2.HJ)

5) Jores, A., Dtsch.med.Wschr. 80, 915 - 920 (1955 I. Bd.)

6) Clauser, G. u. H.Klein, Münch.med.Wschr. 99, 896 - 901 (1957 1.HJ)

Mit unterschiedlicher Schwankungsbreite treten objektive und subjektive Nebenwirkungen auf, wobei den Untersuchungen nicht exakt Art und Ausmaß einer eventuellen negativen ärztlichen Suggestion entnommen werden kann[1]. Schweregefühl, Herzklopfen, dermatitis medicamentosa, Diarrhoe, Urticaria und Oedeme sind registriert worden[2]. Überwiegend handelt es sich aber um subjektive Beschwerden. Beecher[3] ermittelte in 10 % Nausea, 25 % Kopfschmerzen, 50 % Schläfrigkeit, 15 % Konzentrationsschwäche. Bei Gruber u.a. stellten sich bei jeweils 10 % der Patienten Mundtrockenheit, Durst, Nervosität und Zittern ein[4].

Die positiven wie negativen Placeboeffekte wurden von einem Teil der Autoren magischen Wirkungen zugesprochen, von einem anderen Teil werden bedingte Reflexe oder psychologische Wirkmodi diskutiert[5]. Eine exakte Erklärung gibt es bis heute noch nicht[6].

---

1) Martini, P., Dtsch.med.Wschr. 82, 597-602 (1957 1.HJ)

2) Haas, G. u. Mitarb., a.a.O. S. 322

3) J. Amer. med. Ass., a.a.O.

4) Gruber, K. u. Mitarb., Dtsch.med.Wschr. 81, 1130-1133 (1956 II. Bd.)

5) Jores, A., Die Medizinische 1240 - 1242 (1956 2.HJ)
Dtsch.med.Wschr. 80, 915-920 (1955 I.Bd.)
u. 81, 376 (1956 I. Bd.)

6) Neuerdings wird ein durch die psychische Einstellung des Patienten hervorgerufene nachteilige Placebowirkung auch Displacebo-Effekt genannt:
Strasser, Th., Münch.med.Wschr. 106, 2289 - 2293 (1964 2. HJ)

Aus dem Gesagten ergibt sich für das Placebo zunächst ein therapeutischer Anwendungsbereich dort, wo bei schweren, unheilbaren Krankheiten der Verbrauch von Betäubungsmitteln durch Placebogaben eingeschränkt oder beim Medikamentenabsus Entzugserscheinungen unterdrückt werden müssen[1]. Für die klinische Arzneimittelprüfung ist der Einsatz des Placebo zur Ausschaltung von Mitursachen durch gleichartige Substanzapplikation bei Kontroll- und Prüfgruppen jedoch unverzichtbar.

4.5.6.3. Die einfach-blinde Versuchsanordnung

Wie schon ausgeführt, dürfen sich in der klinischen Arzneimittelprüfung Kontroll- und Prüfgruppen nur durch die pharmakologische Eigenschaft der beiden Kollektiven verabreichten Substanz unterscheiden. Diese Versuchsbedingung kann nur durch die Verwendung von Placebo eingehalten werden.

Im einfachen Blindversuch ist nur die Versuchsperson "blind". Sie wird während der gesamten Versuchsdauer darüber in Unkenntnis gehalten, ob und wann sie ein Leerpräparat oder die Prüfsubstanz verabreicht bekommt, wobei die Unkenntnis sich beim individuellen Vergleich auf den betreffenden Patienten beschränkt und beim kollektiven Vergleich die gesamte Gruppe umfaßt. Der ge-

1) Clauser, G. u. Klein, Münch.med.Wschr. 99, 896 - 901 (1957 1. HJ)
Therapiewoche 7, 72 - 75 (1956/57)
Pflanz, M., Die Medizinische 1235 - 1238 (1956 2.HJ)

prüfte Wirkstoff und das Placebo müssen sich in Beschaffenheit, Form, Farbe, Geschmack, Geruch, Löslichkeit etc. genau entsprechen, so daß eine Unterscheidbarkeit ausgeschlossen bleibt. Genaue Einhaltung der Versuchsanordnung führt zu einer größtmöglichen Ausschaltung von Mitursachen[1].

4.5.6.4. Die doppelblinde Versuchsanordnung

Ein erheblicher Risikofaktor beim einfachen Blindversuch ist im Arzt-Patient-Verhältnis begründet. Der Arzt übt je nach Art und Ausdrucksfähigkeit seiner Persönlichkeit eine unbewußte oder unwillentliche Suggestion aus, deren Wirkungsstärke auch von der Ansprechbarkeit des Patienten abhängt. Man hat überspitzt von der "Droge Arzt" gesprochen[2], die manche Therapeuten geradezu für sich beanspruchen[3]. Schließlich unterliegt der behandelnde Arzt selbst einer Suggestion, wenn es darum geht, Befunde zu erheben, die überwiegend auf subjektivem Gebiet liegen.

---

1) Martini, P., Dtsch.med.Wschr. 74, 1349-1353 (1949)
Dtsch.med.Wschr. 82, 597-602 (1957 1. HJ)
Schulten, H., Die Medizinische 1231-1235 (1956 2.HJ)

2) Balint, M., (1965), Jores A., (1970)
Grote, L.R., Therapiewoche 7, 75 - 78 (1956/57)

3) Grote, L.R., a.a.O.

Zur Ausschaltung dieser subjektiven Einflussgröße wurde die doppelt-blinde Versuchstechnik entwickelt, bei der Patient und untersuchender Arzt in gleicher Weise über die verabreichte Substanz im Ungewissen gelassen werden[1], und bei der der Verteilerschlüssel nur einem Dritten bekannt ist[2].

Der doppelte Blindversuch wurde zunächst in USA als praktisch allein aussagekräftige Versuchsanordnung eingeführt[3].

In deutschen Schriften hat sich zunächst Jores für die generelle Einführung des doppelblinden Versuchs eingesetzt, nachdem er mit dieser Technik die Wirkungslosigkeit des Khellin festgestellt hatte, das sich im einfachen Blindversuch wirksam erwies[4].

---

1) Martini, P., Meth.Inform.Med. 1.2, 1-5 (1962/63)

2) Pflanz, M., Die Medizinische 1235-1238 (1956 2.HJ)

3) Beecher, H.K., J.Amer.med.Ass. 159, 1602-1606 (1955), 158, 339-401 (1955)
Lasagna, L. u. Mitarb., Amer.J.Med. 16, 770-779 (1954)
Gold, H., Amer.J.Med. 16, 722-728 (1954),
Best, W.R. J.Amer.med.Ass. 160, 586 (1956)
Wolf, S. u. R.H.Pinsky, J.Amer.med.Ass. 155, 339-341 (1954)
Lasagna, L., Meth.InformMed. 1.2, 79-82 (1962/63)

4) Jores, A., Die Medizinische 1240 (1956)
Dtsch.med.Wschr. 80, 915-920 (1955 I.Bd.) u. 81, 376 (1956 I.Bd.); vgl. auch
Gravenstein, J.G., Arzneimittelforschung 6, 621-625 (1956)
Clauser, G. u. Arnold, W., Ergebn.inn.Med.Kinderheilk. 13, 305 - 351 (1960)
Kleinsorge, L., Die Medizinische 1242 (1956 2.HJ)

Bald wurden jedoch Bedenken laut und die doppelblinde Versuchstechnik entweder nur auf den Fall beschränkt, wo die Wirkung eines Heilmittels auf subjektive Symptome oder funktionelle Zustandsänderungen zu prüfen war[1] oder sie wurde sogar auf die gleiche Stufe mit jedem anderen Prüfverfahren gestellt[2]. Als Gründe wurden angeführt, daß auch der doppelblinde Versuch Spontanremissionen und Tagesschwankungen im Krankheitsverlauf nicht erfassen könne und bei Pharmaka, die auf das Sensorium wirken, überhaupt ausscheide[3]. Martini hat gegen den doppelblinden Versuch angeführt, daß die vom Arzt nicht immer sofort bemerkte Gefahr der Verschlechterung des Zustandes des Patienten bestehe, daß aber, wenn sich der Arzt um den Patienten aus Sicherheitsgründen zu sehr kümmere, auch hier die Möglichkeit der Suggestion gegeben und die Versuchsanordnung mit erheblichen organisatorischen Aufwendungen verknüpft sei, die vom erzielten Nutzen nicht getragen werden[4].

---

1) Lendle, C., Die Medizinische 1244-1246 (1956 2.HJ)
Kuschinsky, G., Dtsch.med.Wschr. 80, 1287 - 1289 (1955 2. HJ)
Schulten, H., Die Medizinische 1231 - 1235 (1956 2. HJ)

2) Pflanz, M., Die Medizinische 1235-1238 (1956 2.HJ)
Schulten, H., a.a.O.

3) Ebner, R. u. H.Ley, Münch.med.Wschr. 98, 298 - 303 (1956)

4) Martini, P., Dtsch.med.Wschr. 82, 597 - 602 (1957 1. HJ)

In der Tat ist auch die Doppelblindtechnik mit verschiedenen kritischen Punkten behaftet. Es ist eine Erfahrungstatsache, daß sowohl Arzt und Patient bestrebt sind, das Geheimnis der Prüfsubstanz und des Placebo zu enthüllen. Der Arzt schon aus Prestigegründen, da er das Placebo nicht als wirksam deklarieren möchte[1]. Auch mit Hilfe des Labors oder durch den Selbstversuch ist die Entdeckung möglich. Gelingt sie, ist der Versuch gescheitert; gelingt sie nicht, besteht die Gefahr, daß auf Grund falscher Vermutungen das Ergebnis verfälscht wird[2]. Auch bei Redlichkeit des Prüfers ist der Störfaktor der Suggestion nicht ausschließbar[3].

Die Überlegenheit des doppelblinden Prüfverfahrens gegenüber des einfach-blinden könnte nur durch den Vergleich der nach beiden Verfahren gewonnenen Ergebnissen bewiesen werden[4]. In den USA ist eine derartige Beweisführung nicht durchgeführt worden[5]. Deutsche Versuchsreihen haben die behauptete Überlegenheit des doppelblinden Prüfverfahrens nicht bestätigt[6]. Nicht

---

1) Clauser, G., Dtsch.med.Wschr. 81, 370-376 (1956 1.HJ)
Med.Klin. 51, 1403-1404 (1956 2. HJ)
v. Eiff, A.W., Meth.Inform.Med. 1.2, 26-29 (1962/63)

2) Kleinsorge, H., Die Medizinische 1242 (1956 2.HJ)
Gruber, K. u. Mitarb., Dtsch.med.Wschr. 81,
1130 - 1133 (1956 II. Bd.)

3) Pflanz, M., Die Medizinische a.a.O.
Gruber, K., Illig, Pflanz, a.a.O.

4) Martini, P., Dtsch.med.Wschr. 82, 597-602 (1957 1.HJ)
ebenso v. Eiff, A.W., Meth.Inform.Med. a.a.O.

5) Haas, G. u.a., Fortschr.Arzneimittelforschung 1,
279 - 454 (1959)

6) v. Eiff, A.W., Klin.Wschr. 37, 151 (1959)
v. Eiff, A.W. u.a., Klin.Wschr. 44, 1224 (1966)
v. Eiff, A.W., Jesdinsky, H.J., Klin.Wschr. 37,
151 - 158 (1959)
v. Eiff, A.W. u. Mitarb., Klin.Wschr. 44, 1224-1229
(1966)
Weimer, A., Diss. Bonn (1965)
Bock, K.D. u. P. Mergnet, Arzneimittelforschung 23,
1170 - 1176 (1963)

zuletzt wegen des hohen organisatorischen wie auch finanziellen Aufwands dürfte in nächster Zukunft eine experimentelle Beweisführung zugunsten der einen oder anderen Prüfmethode nicht zu erwarten sein.

Mit Sicherheit kann Jores nicht gefolgt werden, der selbst bei einer Wirksamkeitsprüfung auf objektive Merkmale die Prüfung im doppelblinden Verfahren durchgeführt wissen möchte[1]. Diese ist dann am Platze, wenn ausschließlich oder überwiegend subjektive Symptome zu beurteilen sind, wie es vor allem bei den Psychopharmaka und den Analgetika der Fall ist[2]. Suggestive Einflüsse können hier, wenn überhaupt, allenfalls nur durch die Doppelblind-Technik ausgeschaltet werden, was auch allgemein anerkannt wird[3].

Trotz der angeführten Einwände sind bisher zahllose Arzneimittelprüfungen nach den Grundsätzen des doppelblinden Versuchs erfolgt, so daß man sagen kann, daß

---

1) Dtsch.med.Wschr. 80, 920 (1955 I. Bd.)

2) Martini, P., Dtsch.med.Wschr. 82, 597-602 (1957 1.HJ)
Die Medizinische 1243-1244 (1956 2.HJ)
Meth.InformMed. 1.2., 1-5 (1962/63)
Münch.med.Wschr. 101, 1421-1427 (1959 2.H
Oberhoffer, G., Meth.Inform.Med. 3, 5-10 (1964)
Heymer, A. u. P.Martini, Münch.med.Wschr. 105, 2379 - 2386 (1963 2. HJ)
Haas, G. u. Mitarb. Fortschr.Arzneimittelforschung 1, 300 (1959)
Clauser, G., Med.Klin. 51, 1403-1404 (1956 II.HJ)
Zöllner, N. u. Mitarb., Dtsch.med.Wschr. 88, 1457 - 1463 (1963 2. Bd.)

3) Andererseits geben v. Eimeren u. Überla dem doppelten Blindversuch grundsätzlich den Vorzug:
Pharm-Dialog 36, 3 - 17 (1975)

diese Prüftechnik zum notwendigen Verfahrensbestandteil des klinischen Versuchs überhaupt geworden ist. So wurden Substanzen gegen arteriosklerotische[1], rheumatische[2] und psychische Krankheiten[3] geprüft. Aber auch gegen viele andere Leiden werden laufend und erfolgreich Pharmaka nach der doppelblinden Versuchsanordnung geprüft[4]. Die Frage nach der Überlegenheit dieser Versuchsmethode gegenüber der einfach-blinden Prüftechnik ist daher ohne praktische Bedeutung.

---

1) Schettler, G., Meth.Inform.Med. 1.2, 90 - 94 (1962/63)

2) Schuler, B., Meth.Inform.Med. 1.2, 129 - 134 (1962/63)
Medenica u. Mitarb., Arzneimittelforschung 23, 1817 - 1822 (1973 II. Bd.)

3) Fleischauer u. Mitarb., Arzneimittelforschung 23, 1808 - 1813 (1972 II. Bd.)
Heimann, H., Arzneimittelforschung 24, 1341 - 1346 (1974 II. Bd.)
Helmchen, H. u. B. Müller-Oerlinghausen, Arzneimittelforschung 24, 976 - 980 (1974 II. Bd.)
Rosenberg, L., Arzneimittelforschung 24, 207 - 213 (1974 I. Bd.)
Bente, D. u. Mitarb., Arzneimittelforschung 23, 247 - 255 (1973 1. Bd.) und 24, 205 - 207 (1974 1. Bd.)

4) vgl. z.B. Bente, D. u. Mitarb., Arzneimittelforschung 24, 205 - 213 (1974)

4.5.6.5. Der dreifache Blindversuch

Der sogenannte dreifache Blindversuch ist bisher nur in der Theorie erörtert worden ohne praktische Bedeutung erlangt zu haben und wird hier nur der Vollständigkeit halber angeführt.

Bei dieser Versuchsanordnung ist die Verteilung von Prüfsubstanzen und Placebo einmal dem Patient nicht bekannt, sodann auch nicht dem untersuchenden Arzt und schließlich auch nicht dem das Medikament verabreichenden Arzt. Die Unkenntnis ist vom untersuchenden auf den behandelnden Arzt ausgedehnt. Nur eine vierte, den Ablauf des Versuchs überwachende Person hat Einblick in die Verteilung der Prüf- und Leerpräparate[1].

4.5.7. Statistische Ergebnissicherung

Der nach biometrischen Grundsätzen aufgestellten Versuchsplanung korreliert die statistische Auswertung nach Versuchsdurchführung. Ohne exakte Versuchsplanung und statistische Auswertung gibt es in der klinischen Arzneimittelprüfung keine aussagekräftigen Resultate[2]. Das statistische Verfahren hat nach der allgemeinen

1) Haas, G.H. u.a., Fortschr.Arzneimittelforschung 1, 297 - 454 (1959)

2) v. Eimeren, W. u. K. Überla, Pharma-Dialog 36, 3 - 17 (1975)

Definition der Statistik den Zweck, bei Unsicherheiten verlässliche Aussagen zu erreichen[1]. Daher besteht die statistische Versuchsauswertung keineswegs allein auf der Durchführung der statistischen Signifikanzberechnungen. Dieser muß vielmehr die methodische Analyse aller möglichen Fehler der gesamten klinischen Prüfung vorausgehen. Fehleranalyse, Vergleichbarkeitsprüfung der Kollektive, statistische Beschreibung der Untergruppen und schließlich der eigentliche statistische Test führen zu dem mit einer definierten Irrtumswahrscheinlichkeit gesicherten Ergebnis der Prüfung, daß das getestete Arzneimittel besser ist als ein Standard- oder Leerpräparat[2] oder nicht.

Nach welchem statistischen Rechenverfahren vorgegangen wird, richtet sich nach den Bedingungen des Versuchskollektivs und den erhobenen Parametern (Zahl der Probanden, Normalverteilung etc.). Auch die Versuchsplanung kann als solche nicht generell festgelegt werden, sondern muß bei jeder Arzneimittelprüfung nach der Art des Medikaments und der bekämpften Krankheit und ihren Symptomen neu konzipiert werden.

---

1) Dudeck, J. u. Mitarb., Arzneimittelforschung 23, 1625 - 1628 (1973 II.Bd.)

2) Überla, K., Klin. Arzneimittelprüfung 137-144 (1975)
Hartmann, E., Meth.Inform.Med. 12, 91 - 97 (1973)
Koller, S., Meth.Inform.Med. 3, 113-117 (1964)
Wagner, S., Meth.Inform.Med. 3, 117-127 (1964)
Wagner, S., Meth.Inform.Med. 2, 93 - 94 (1964)

5. Klinische Prüfung und Ethik

Mit vorstehenden Ausführungen wurde der allgemeine parktische Verlauf der klinischen Arzneimittelprüfung unter Berücksichtigung der Grundsätze einer wissenschaftlichen Versuchsanordnung aufgezeigt. Es ist nun zu untersuchen, ob Art und Ausmaß derartiger Prüfungen mit der eventuellen Gefährdung von Probanden gegen zwingende Normen verstoßen bzw. mit solchen vereinbar sind. Hierbei sollen die fraglichen Normbereiche in der Reihenfolge ihrer Gewichtigkeit angesprochen werden.

Die Grundproblematik jeglicher medizinischer Versuchsanordnung liegt in ihrer ethischen Rechtfertigung. Der ärztliche Auftrag wurzelt auch heute noch primär und vorrangig vor jeder Rechtspflicht im ethischen Gebot des Heilens und Helfens. Mit diesem Gebot steht die Notwendigkeit des Experiments zur Erforschung neuer Heilmethoden und der insoweit zumindest vorübergehende zwingende Verzicht auf erprobte und bewährte Mittel im Widerspruch, allerdings nur, sofern es solche überhaupt gibt. Zudem erweckt die Tatsache der Durchführung von klinischen Versuchen die Furcht und die Scheu vieler Probanden und Patienten, als Versuchsobjekt behandelt zu werden und führt dadurch zu einer gewissen emotionellen Belastung, die besonders in heutiger Zeit auch durch die in der Rechtsprechung entwickelten Grundsätze zur ärztlichen Aufklärungspflicht und des für den Patienten begründeten umfassenden Selbstbestimmungsrechts verschärft zutage tritt.

Da es nicht Sinn dieser Arbeit ist, die Frage der Ethik im Zusammenhang mit dem medizinischen Humanexperiment in ihrer gesamten Problematik aufzurollen, seien lediglich einige Grenzpunkte aufgezeigt.

Über die Notwendigkeit wissenschaftlicher Versuche am Menschen zum Zwecke des Fortschritts in der Heilkunde besteht praktische Einigkeit[1]. Das bedeutet, daß die klinische Arzneimittelprüfung auch unter dem Gesichtspunkt der Ethik geboten und gerechtfertigt sein muß. Folgerichtig müssen auch die Regeln des wissenschaftlichen Experiments, nämlich die Versuchsanordnung als solche, an Hand derer theoretisch durchdachte und planmäßige Kausalzusammenhänge geprüft, reproduziert und variiert werden können, den ethischen Anforderungen prinzipiell entsprechen, was bedeutet, daß insoweit auch der lebende Mensch und Patient Teil der Versuchsanordnung sein kann.

Für den konkreten Ablauf der Arzneimittelprüfung ergeben sich jedoch aus ethischen Gesichtspunkten zahlreiche Korrektive.

Keiner weiteren Erörterung bedürfen hier die Versuche an Gefangenen in Konzentrationslagern während des Dritten Reiches[2]. Fundamentale ethische Grundforderungen verbieten einmal Versuche an unfreiwilligen bzw.

---

1) Bücherl, E.E., S. 42 (1970
Hübner, J., S. 53 ff (1970)
Diepgen Bd. 1 S.100 ff (1949) u. Bd.2 S.18, 24 u. 228 ff (1951)

2) vgl. hierzu eingehend Mitscherlich, A. u. F.Mielke, S. 11 ff (1949)

nicht aufgeklärten Probanden und zum anderen dann, wenn die Gefährdung des Probanden nicht im angemessenen Verhältnis zum Wert des Untersuchungsergebnisses steht[1]. Von Verstößen gegen diese Grundsätze wird immer wieder, auch aus den anglo-amerikanischen Ländern berichtet[2].

Vom Experiment im eigentlichen Sinne kann im Rahmen der klinischen Arzneimittelprüfung jedoch nur bei der erstmaligen Anwendung eines Pharmakons in der Phase I am Gesunden gesprochen werden: die Verabreichung erfolgt ohne jeden therapeutischen Zweck. Das notwendige Merkmal der Freiwilligkeit verlangt ethisch eine umfassende Information des Probanden. Ist der Versuchsteilnehmer Patient, so wird die Prüfsubstanz in der Regel gegen seine Krankheit eingesetzt. Aus der Krankheit des Patienten und dem Heilauftrag des Arztes, der Versuchsanordnung und ihren Varianten unter der Verwendung von Leerpraeparaten ergeben sich zahlreiche, während des gesamten Prüfungsablaufs aktuelle ethische Gebote, die dem Prinzip "primum humanitas, alterum scientia" ausnahms-

---

1) Heinitz, E., JR 333 - 334 (1951)
Böth, F., NJW 1967, 1493 - 1496
Krauß, PS, 79 - 87 (1974)
Martini, P., G. Oberhoffer, E. Welte, Methodenlehre, S.14, 59 ff (1968)

2) Beecher, K.H., J.Mer.Med.Ass. 169, 461-478 (1959)
Pappworth, M.H., N.W. § 8 ff, 12 ff, 185 ff (1968)

lose Priorität einräumen. Auch die therapeutische Prüfung setzt ethisch den informierten Patienten voraus. An diesen Grundsätzen haben sich die Anordnung und der Verlauf jeder klinischen Prüfung auszurichten[1].

---

1) vgl. hierzu grundsätzlich Papst Pius XII, Grundfragen der ärztl. Ethik (1965)

v. Oppen, D., Zeitschr. ev. Ethik, 9, 239-247 (1965)
Helmchen, H. u. Mitarb., Nervenarzt 46, 397-403 (1975)
Bok, S., Scient.Amer. 231, 17 - 23 (1974)
Böckle, F., v. Eiff, A.W., Conc., Intern.Z.f.Theol. 7, 347 - 353 (1971)
Sporken, P., Darf die Med. .. (1971)
Jores, H., Daedalus, J.Amer.Acad.A.S. 98, 219-247 (1969)
Kantzky, R., Conc., Intern.Z.f.Theol. 2, 371-378 (1969)
Lasagna, L., Daedalus, J.Amer.Acad.A.S. 98, 449 - 462 (1969)
Marlet, M., Orientierung 33, 21 - 23 (1969)
Moore, F.D., Daedalus, J.Amer.Acad. A.S. 38, 502-541 (1969)
Beecher, H.K., New Engl.J.M. 274, 1354-1360 (1966)
Ebner, F. u. Mitarb., Bundesärzteordnung (1977)
Martini, P., Ciba-Symposium 5.6., 90 - 93 (1958)

6. Arzneimittelprüfung und Grundgesetz

Nicht nur durch ethische Grundsätze, auch durch Art. 1 Abs.1 des Grundgesetzes sind der klinischen Versuchsplanung Grenzen gesetzt. In dem genannten Grundrechtsartikel ist die Würde des Menschen für unantastbar erklärt. Zwar ist streitig, ob es sich bei dieser Bestimmung um eine Einleitung zum Grundrechtskatalog[1] oder um eine Norm des objektiven Rechts[2] oder um ein eigentliches Grundrecht[3] handelt. Zwingend gegen die Auffassung, daß Art. 1 nur als eine allgemeine Einleitung anzusehen sei, spricht, daß in Art. 79 Abs.3 GG eine Verfassungsänderung ausgeschlossen wird, die den in Art. 1 niedergelegten Grundsatz aufhebt[4].

Auch eine historische Auslegung führt dazu, die Würde des Menschen zum tragenden Element zu erklären, das dem Staat die "innere materielle Verpflichtung" zuerkennt, die Grundrechte seinerseits zu sichern und zu wahren[5]. Folgerichtig ist auch zum Schutz der Menschenwürde in § 130 StGB eine spezielle Strafvorschrift geschaffen worden[6].

---

1) Vgl. v. Mangoldt-Klein, Das Bonner Grundgesetz Bd.I Art.1, III Ziff.1 u. 2 (1957)

2) HM: Oberstes Konstitutionsprinzip allen objektiven Rechts:
Zippelius, R., Bonner Kommentar Art.1 Rdnr.9 ff (1976)
Maunz, Th. u.a., Art.1 Anm.4 ff (1977)
Liebholz, G., H.J. Rinck, Art.1 Anm. 1 u. 2 (1975)

3) Neumann, F.L., Nipperdey, H.C., Scheuner, U., Bd.II § 11 Grundrechte(1954)

4) Giese-Schunck, Art.79 Bem.II, 7 (1976)

5) Trockel, H., NJW 1971, S.217-220
Schaumann, W., JZ 1970, 48

6) Vgl. 6. Strafrechtsänderungsges. v. 30.6.1960 BGBL.I S.478 (1960)
Schafhäutle, J., JZ 1960, 470

Das Urteil darüber, wann ein Verstoß gegen die verfassungsmäßig festgelegte Unverletzlichkeit der Menschenwürde gegeben ist, verlangt deren begriffliche Fixierung. Sie wird vor allem als Freiheit gesehen, sich selbst zu entscheiden, sich seiner selbst bewußt zu werden, sich selbst zu bestimmen und sich die Umwelt zu gestalten[1]. Da die Würde des Menschen mit dem Menschsein wesenhaft verknüpft ist, kann sie auch einem Verbrecher nicht abgesprochen werden[2]. In der Rechtsprechung wird sie als höchster Rechtswert des Grundgesetzes bezeichnet[3]. Schließlich wird die Würde als sittlicher Wert des Menschen definiert, als Eigenwert, den der Mensch unabhängig von anderen Gütern und Zwecken verkörpert mit der Fähigkeit der sittlichen Selbstbestimmung[4]. Es besteht ein enger Zusammenhang der Menschenwürde mit der Persönlichkeit und damit mit Art. 2 Abs. 1 und 2 GG, der die freie Entfaltung der Persönlichkeit schützt, so daß es sich um eine Handlungsfreiheit im umfassenden Sinne handelt und auch die sog. Eigensphäre des Menschen geschützt ist[5].

---

1) Maunz-Dürig, Art. 1 RNr. 18 (1977), BGHZ 35 S.8
Maunz, Th., Dtsch. Staatsrecht S. 120 ff (1977)

2) Maunz-Dürig, Art.1 RNr. 21, a.A. Brinkmann
Art. 1 Anm. 1 b (1967)

3) BVerfG Bd.12 S.53, Bd.27 S.6, Bd.30 S.193, Bd.35 S.225

4) Zippelius, R., Bonner Kommentar Art.1 Ziff.9 u.10
(1977)

5) Giese-Schunck, Grundges. für die BRD, Art.2, Bem.II;
2 u. 4, 1976, BGH NJW 1961 S.1397,
BGHZ Bd.13 S.334, Bd.24 S.200, Bd.26 S.349, Bd.30 S.7
BVerfG Bd.27 S.344

Da bei der klinischen Prüfung von verschiedenen Blindmethoden die Rede ist, sowie nach der Methodik Placebos verabreicht werden müssen und daher die Probanden nach dem ersten Anschein nicht oder nur sehr begrenzt aufgeklärt werden dürfen, entsteht der Eindruck, daß der Mensch ohne Wissen und Wollen zum Versuchsobjekt gemacht wird. Menschenversuche, die ohne Einwilligung durchgeführt werden und eine erhebliche Beeinträchtigung oder Gefährdung der Gesundheit einschließen, verstoßen gegen den Art. 1 Abs. 1 GG[1]. Im Ergebnis kann jedoch schon hier gesagt werden, daß ein solcher Verstoß durch das neue Arzneimittelgesetz v. 24.8.1976 (AMG) ausscheidet, da dort die Versuchsdurchführung Aufklärung und Einwilligung voraussetzt und somit von einer Behandlung der Probanden als reines Versuchsobjekt nicht die Rede sein kann.

Bis zum Inkrafttreten des AMG wäre dann ein Verstoß gegen das Grundrecht der Menschenwürde u.U. denkbar, wenn die Aufklärungspflicht gröblichst verletzt und Leben oder Gesundheit in erheblichem Ausmaß gefährdet oder zerstört worden sind. Zwar ist zunächst alle unmittelbare wie auch mittelbare staatliche Gewalt zur Beachtung dieses Grundrechts aufgerufen[2]. Der Artikel 1 enthält also eine die Staatsgewalt unmittelbar bindende Verpflichtungsnorm und ist nicht nur eine Wertproklamation[3]

---

1) Zippelius, R., Bonner Kommentar Art.1 Anm.12 (1977)

2) Zippelius, R., Bonner Kommentar Art.1 Anm.28 (1977)

3) Maunz-Dürig, Art. 1 RNr. 4 (1977)
Maunz, Th., Staatsrecht § 14 II 1 S.116 ff (1977)
Bonner Kommentar Art.1 Anm.33 (1977)
BVerfG Bd.12 S.123, Bd.13 S.152

Aber der einseitig staatsgerichtete Grundrechtsbegriff würde die individuelle Freiheit nur unvollkommen sichern. Deshalb wurde dem Grundrecht der Menschenwürde Drittwirkung in der Weise zuerkannt, daß sie für schlechthin unantastbar erklärt wird und sich als allgemeines Eingriffsverbot gegen jedermann richtet[1]. Die Objektbehandlung des Patienten durch kommunale, staatliche oder sonstige Kliniken und Anstalten würde daher als Verstoß gegen die Artikel 1 und 2 GG anzusehen sein[2].

7. Bisher erlassene Prüfvorschriften

Bevor die nach dem neuen Arzneimittelgesetz geschaffene Rechtslage untersucht wird, soll kurz geklärt werden, welche Vorschriften sich bisher mit der klinischen Arzneimittelprüfung befaßt haben und welche Rechtsqualität ihnen zukommt.

---

1) Zippelius, R., Bonner Kommentar Art. 1 Anm.35 (1977)
Brinkmann, K., Bonner Kommentar Art. 1, 2 b
Maunz-Dürig, Art. 1 RNr.16 (1977)
BGHZ Bd.13 S.338, Bd.24 S.76, Bd.27 S.255

2) OLG Stuttgart, Urt. v. 16.1.73 NJW 1973 S.561
BGH, Urt. v. 9.12.1958 NJW 1959 S.811, 813

7.1. Unterschiedliche Bindungskraft von Prüfnormen

Eng mit dem jüngsten technisch-naturwissenschaftlichen Fortschritt verbunden ist die fortgesetzte Neuentwicklung von hochwirksamen und damit auch gefährlichen Arzneimitteln. Die durch Arzneimittelkatastrophen verschiedenen Ausmaßes bedingte Gefährdung des Menschen hat zu wiederholten Versuchen geführt, die Prüfungsmethoden zu normieren, um dadurch den Gebrauch von Arzneimitteln von unkalkulierbaren Risiken zu entlasten.

Zu unterscheiden sind nach dem Geltungsbereich nationale und internationale Vorschriften. Was die Geltungskraft anbelangt, binden Gesetze und Rechtsverordnungen Staat und Bürger unmittelbar. Dagegen richten sich Verwaltungs- oder Dienstanweisungen nur an staatliche Behörden. Weder der Bürger noch der Staat ist dagegen durch Prüfvorschriften unmittelbar verpflichtet, die von sonstigen Vereinigungen oder Kommissionen stammen.

Nach ihrem Inhalt läßt sich jede normative Regelung der klinischen Arzneimittelprüfung in drei Bereiche unterteilen:

Der erste besteht in der Bestimmung von Art und Umfang der vorklinischen Prüfung. Hierunter sind alle Prüfungen zu verstehen, die die Prüfsubstanz vor der ersten Anwendung am Menschen durchlaufen muß. Sie können unter dem Stichwort pharmakologisch-toxikologische Prüfungen zusammengefaßt werden. Inwieweit sie notwendig sind und mit welchen Fragestellungen ergibt sich nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis.

Der zweite Bereich befaßt sich mit dem äußeren Ablauf der Prüfung, so daß z.B. die Prüferlaubnis nur bestimmten Kliniken oder Ärzten mit entsprechender Vorbildung verliehen wird. Nach dem inhaltlichen Charakter dieser Bestimmungen würde es sich um die Regelung der formellen Prüfvoraussetzungen im Gegensatz zu den pharmakologisch-toxikologischen Voraussetzungen handeln.

Der dritte Regelungsbereich muß sich schließlich mit den materiell-rechtlichen Prüfvoraussetzungen befassen. Der Normgeber hat den Prüfverlauf so festzulegen, daß die materiellen Schutzrechte des Probanden nicht verletzt werden. Als materielle Schutzrechte kommen gesetzliche Rechte in Betracht, hauptsächlich die Körperverletzung und das Persönlichkeitsrecht (§§ 223 StGB, 823 Abs.1 u. 2 BGB) wie auch vertragliche Rechte, nämlich beim Patienten das Recht auf ärztliche Behandlung gemäß dem Behandlungsvertrag. Verstöße gegen diese Rechte entfallen im Prinzip nur durch die Einwilligung des Probanden in die Prüfung, die wiederum eine entsprechende Aufklärung voraussetzt.

7.2. Internationale Prüfnormen

7.2.1. Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation

Mit der Durchführung von praeklinischen und klinischen Arzneimittelprüfungen hat sich die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wiederholt befaßt.

Die WHO Scientific Group on Principles for the Pre-Clinical Testing of Drug Safety hat 1966 in Genf ausführlich die Erprobung von Medikamenten am Tier, toxikologische und pharmakologische Prüfungen behandelt[1]. Die Anwendung am Menschen wird von einer Abwägung zwischen Nutzen und Risiko und der Rechtfertigung durch einen realen therapeutischen Effekt abhängig gemacht, der durch die Ergebnisse der Laboratoriumsversuche nachgewiesen sein muß[2].

Im Ergebnis wird durch die geforderten Tests ein Höchstmaß an Sicherheit für die Probanden erstrebt. Eine Aussage über die rechtliche Zulässigkeit der Erprobung am Menschen enthält die WHO-Empfehlung nicht.

Auch die 1967 veröffentlichten Principles for the Clinical Evaluation of Drugs, Report of an WHO Scientific Group beschreiben die notwendigen toxikologischen, kinetischen und sonstige Vorprüfungen und fordern für

---

1) WHO Technical Report Series NO.341 (1966), abgedruckt bei Hasskarl, H., Arzneimittelprüfung S. 165 (1974)

2) General considerations, 2. Absatz, Hasskarl, H., a.a.O.

die Erprobung die Rechtfertigung durch einen zu erwartenden therapeutischen Effekt[1].

Der Schwerpunkt dieses Reports liegt auf der Begründung einer sicheren ethischen Basis der Erprobung[2]. Es wird an die Wissenschaftler appelliert, Zweck und Methodik der Versuche an ethischen Grundsätzen zu orientieren, so daß die Versuchsdurchführung unangreifbar sein soll.

Erstmals wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, die Probanden über die Natur und den Zweck der Versuche und über deren mögliche Risiken aufzuklären. Der Umfang der Aufklärung wird jedoch stark begrenzt, da Einzelheiten des Versuchsablaufs nicht mitgeteilt werden brauchen, schon um die Probanden nicht zu verwirren. Über die Zustimmung soll ein Protokoll angefertigt werden.

Für den Fall, daß der Proband zur rechtswirksamen Einwilligung nicht in der Lage ist, soll sie vom gesetzlichen Vertreter erteilt werden. Ist der Proband physisch gestört, soll die Familie, der Anstaltsleiter oder eine wissenschaftliche Instanz befragt werden. Ähnliches gilt dann, wenn die volle Aufklärung mit dem Wohl des Patienten nicht vereinbar ist.

Ein Report aus dem Jahre 1969 der WHO Study Group befaßt sich mit der Clinical Pharmacology Scope, Organization, Training[3]. Neben den detaillierten Prüfvorschriften zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik wird

---

1) WHO Technical Report, Series NO.403 (1968), bei Hasskarl, H., S.181 (1974)

2) Ziff.4: Ethical and legal aspects, Hasskarl, H., a.a.O. S.191

3) WHO Technical Report Series NO. 446 (1970), Hasskarl, H., a.a.O. S. 204 (1974)

erstmals die klinische Versuchsmethodik angesprochen. Planung, Bildung der Vergleichskollektive und Placeboverwendung werden geregelt.

Andere Reports gehen auf die notwendige Prüfung von Substanzen auf Teratogenität, Carcinogenität und Mutagenität ein[1]. Sie beschreiben Testmöglichkeiten und die Gefahren für den klinischen Prüfabschnitt. Rechtliche Prüfvoraussetzungen im engeren Sinne werden nicht genannt[2].

Durch den Beitritt zur WHO am 29.5.1951 wurde die Bundesrepublik Deutschland Vollmitglied mit allen Rechten und Pflichten. Nach Art. 19 und 20 ihrer Satzung kann die WHO mit einer Mehrheit von 2/3 der Versammlung Abkommen beschließen, die von den Rechtssetzungsorganen der Mitgliedstaaten in innerstaatlichen Recht transformiert werden müssen[3]. Über die angeführten Empfehlungen ist aber weder eine Beschlussfassung der Weltgesundheitsversammlung noch eine innerdeutsche Transformation erfolgt.

---

1) Principles for the Testing of Drugs for Teratogenity WHO Techn. Report Ser. Nr. 364 (1967)
Principles for the Testing and Evaluation of Drugs for Carcinogenity, WHO Techn.Rep.Ser.Nr. 426 (1969)
Evaluation and Testing of Drugs for Mutagenity: Principles and Problems, WHO Techn.Rep.Ser.Nr.482 (1971)
Hasskarl, H., a.a.O. S. 211, 216 ff (1974)

2) Gleiches gilt für folgende Empfehlungen:
Clinical pharmacology evaluation in Drug Control, Report on an Symposium, Copenhagen (1972) und
Bioavailability of Drugs: Principles and Problems, WHO Techn.Rep.Ser.Nr. 536 (1974),
Hasskart, H., S. 224 ff (1974)

3) Dahm, G., Bd.II S. 756 (1961),
Seidl-Hohenveldern, J., TZ 1701ff u. 1707 ff (1971),
TZ 1556 u. 2801 (1971)

Artikel 21 der Satzung verleiht der Weltgesundheitsorganisation das Recht, mit einfacher Mehrheit Vorschriften u.a. auch über die biologischen, pharmazeutischen und verwandten Erzeugnisse zu erlassen, die für alle Mitglieder bindend sind, ohne daß es der Mitwirkung der innerstaatlichen Gesetzgebungsorgane bedarf[1)2)].

Die unmittelbare Anwendung der WHO-Empfehlungen auf die Arzneimittelprüfungen im Inland setzt voraus, daß es sich um innerstaatliches Recht handelt.

Die WHO-Empfehlungen sind jedoch keine Vorschriften i.S. des Artikel 21 und sie sind auch nicht Gegenstand eines Beschlusses der Versammlung gewesen.

Die Versammlung kann schließlich nach Artikel 23 Empfehlungen an die Mitgliedsstaaten richten, bei denen es sich schon nach dem Wortlaut nicht um unmittelbar verbindliche Rechtssätze handelt, vergleichbar mit den förmlichen innerstaatlichen Gesetzen.

---

1) Dahm, G., Bd.II S. 756, 757 (1961)
Wengler, W., Bd. II S.1388 (1964)

2) vgl. z.B. Gesetz über den Beitritt der Bundesrepublik Deutschland zu den internationalen Gesundheitsvorschriften vom 25.5.1951 (Vorschriften Nr. 2 der Weltgesundheitsorganisation) vom 21.12.1955, BGBl. Nr. 29 v. 29.12.55, 1060 - 1121 (1955)

Obgleich die WHO-Empfehlungen hinsichtlich der Arzneimittelprüfung von Study Groups und sonstigen Einrichtungen, nicht aber von der Versammlung selbst erlassen sind, können sie als Empfehlungen ohne unmittelbare Rechtswirkung verstanden und behandelt werden, wobei in Frage steht, ob überhaupt ein privates Rechtssubjekt der Adressat sein kann oder ob diese sich nicht ausschließlich an den Staat und seine Behörden richten.

Für die Arzneimittelprüfung ist demnach durch die WHO-Empfehlungen bindendes Recht im engeren Sinne nicht entstanden. Die in ihnen enthaltenen Vorsichtsmaßregeln und Prüfungsgrundsätze wurden und werden jedoch trotzdem von jedem gewissenhaften und verantwortungsbewußten Prüfer bei der Ausarbeitung der Versuchsanordnung beachtet.

7.2.2. Deklaration von Helsinki und Tokio

Der Weltärztebund hat auf seiner 18. Sitzung im Juni 1964 in Helsinki Empfehlungen für Ärzte als Richtschnur bei der Durchführung klinischer Forschungen angenommen, die als Deklaration von Helsinki bekannt sind[1].

---

1) Bundesgesundheitsblatt v. 16.7.1971 S.189, Deutsches Ärzteblatt 61, 2533 (1964)

Die Empfehlungen sprechen sich zu ärztlich-ethischen und zu rechtlichen Grundsätzen aus. Rechtlich wird vor Durchführung der Prüfung die Aufklärung und Einwilligung des Probanden gefordert. Unter II Ziff.1 2. Absatz der Empfehlung wird aber die Einholung des Einverständnisses des Patienten nur dann verlangt, wenn dies möglich ist und mit der "Psychologie des Patienten" übereinstimmt.

Auf diese Grenzziehung könnte sich aber ein inländischer Prüfarzt nicht berufen. Der Weltärztebund ist kein Organ mit Rechtsetzungsbefugnis für seine Mitglieder, ebensowenig hat eine Transformation in innerstaatliches Recht stattgefunden. Es bleibt daher bei der in der Einführung Abs. 3 der Deklaration erfolgten Klarstellung, daß für die Ärzte die straf- und zivilrechtlichen und berufsethischen Bestimmungen ihrer Länder verbindlich sind.

Gleiches gilt für die Revidierte Deklaration von Helsinki, nämlich für die Empfehlung für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind, die der Weltärztebund im Oktober 1975 auf seiner 29. Generalversammlung in Tokio beschlossen hat[1]. Auch in diesem Dokument wird klargestellt, daß der Arzt nach den Gesetzen seines Landes verantwortlich ist. Andererseits werden detaillierte "Allgemeine Grundsätze" für die biomedizinische Forschung am Menschen aufgestellt und ein-

---

1) Bekanntgemacht von Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit, Bundesanzeiger 152 v. 14.8.1976

gehend auf die Verpflichtung zur umfassenden Aufklärung und die Durchführung einer genauen Nutzen-Risiko-Abwägung für die Versuchsperson hingewiesen. Bei Versuchen an Kranken soll auch die Kontrollgruppe die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten.

7.3. Prüfnormen nach dem Recht der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft

Der Rat der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft hat nach Artikel 100 des EWG-Vertrags eine Richtlinie vom 26.1.1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten erlassen[1]. Die Richtlinie regelt in erster Linie die Vereinheitlichung der Genehmigung des Inverkehrbringens von Arzneispezialitäten und deren Widerruf. Klinische Prüfungen werden für die Genehmigung lediglich vorausgesetzt. Art und Umfang der Prüfungen werden weder in formeller noch in materieller Hinsicht behandelt.

---

1) Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft Jgg. 8, 369 - 382 (1965/1)

Mit Schreiben vom 26.2.1970 II/1 - 680 - E - Ar 2/70 hat der Bundeskanzler dem Präsidenten des Deutschen Bundestags den Vorschlag einer Richtlinie des Rates der Europäischen Gemeinschaft über die analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Vorschriften und Protokolle für Arzneimittelversuche zugeleitet[1].

Die Richtlinie enthält ausführliche Vorschriften über die physikalisch-chemischen, biologischen und mikrobiologischen Versuche, über Fabrikationsverlauf und Haltbarkeitstests sowie über die eigentlichen pharmakologisch-toxikologischen Versuche. Auch über die klinische Erprobung, besonders zur Methodik, sind eingehende Bestimmungen enthalten. Nach der oben getroffenen Einteilung der Prüfvorschriften[2] handelt es sich also weitgehend um formelle Prüfnormen.

Bemerkenswert ist, daß die Richtlinie zwar auf die Deklaration von Helsinki[3] Bezug nimmt, den rechtlichen Schutz der Probanden und Patienten aber selbst nicht aufgreift. Vermutlich wurde im Hinblick auf die bestehenden und für ausreichend erachteten Gesetze der Einzelstaaten von einer Regelung bewußt Abstand genommen.

---

1) Bundestagsdrucksache VI/417 in Verhandlungen des Dtsch. Bundestags, Wahlperiode 6 (1969/73) Drucksachen Bd. 136 (1970)

2) vgl. S. 72 u. 73 oben

3) vgl. 3. Teil unter Kapitel II S.: Pharmakologische Angaben (in Anbetracht der Erklärung von Helsinki)

Verbindliche Kraft erlangt eine nach Artikel 189 Abs. 3 EWG vom Rat der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft erlassene Richtlinie hinsichtlich des zu erreichenden Ziels. Der Mitgliedstaat hat nur die Wahl der Form und der Mittel, d.h. er kann die in der Richtlinie enthaltene Regelung vervollständigen oder differenzieren und er kann der Richtlinie durch ein Gesetz oder eine Rechtsverordnung innerstaatliche Rechtskraft verleihen[1].

Der Rat hat jedoch den Vorschlag der Richtlinie noch nicht formell angenommen. Eine die EWG-Staaten verpflichtende Richtlinie i.S. des Artikel 189 EWG liegt sonach noch nicht vor und die im Vorschlag enthaltenen Bestimmungen haben daher noch nicht Wirksamkeit erlangt.

7.4. Innerstaatliche Prüfnormen

7.4.1. Arzneimittelgesetz 1961

Am 1.1.1978 tritt das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24.8.1976 in Kraft (Artikel 10 des Gesetzes). Bis zu diesem Zeitpunkt gilt das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 16.5.1961 (AMG[2] 61).

Nach § 20 AMG 61 darf eine Arzneimittelspezialität nur dann in den Verkehr gebracht werden, wenn sie in dem beim Bundesgesundheitsamt geführten Register (Spezialitäten-

---

1) Runge, Ch., S. 26, 27 (1975), Fuß, E.W., DVBl. 1965, 379 - 384, Schatz, U., NJW 1967, 1694 - 1697

2) BGBl. 1961 Teil I S. 533 ff, zuletzt geändert durch Gesetz v. 15.8.74, BGBl. 1974 Teil I S. 1945

register) eingetragen worden ist. Die Eintragung erfolgt auf Grund einer Anmeldung der Arzneimittelspezialität durch den Anmelder, praktisch durch den Hersteller (§ 21 AMG). Der Anmeldung ist ein ausführlicher Bericht über die pharmakologische und klinische, in besonderen Fällen über die sonstige ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Prüfung beizufügen. Der Prüfungsbericht muß u.a. die Ergebnisse des Tierversuchs sowie die der klinischen Prüfung beschreiben und Angaben über die Verträglichkeit des Arzneimittels bei Mensch und Tier enthalten, § 21 Abs.1 a Ziff. 1 ff. AMG.

Nach dem AMG muß der Hersteller die generelle schriftliche Versicherung abgeben, daß die angemeldete Spezialität entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausreichend und sorgfältig geprüft worden ist.

Da das AMG aber keine Bestimmung darüber enthält, wann im einzelnen eine ausreichende Prüfung durchgeführt ist, bleibt das Ausmaß dieser Vorprüfungen im Ergebnis dem Hersteller überlassen.

Das Gesetz verlangt die Vorlage der Prüfberichte, enthält sich aber einer Regelung der Voraussetzungen, unter denen überhaupt erst eine klinische Erprobung zulässig ist. Noch weniger wird die Durchführung der Erprobung von Arzneimitteln am Menschen unter dem Gesichtspunkt des materiellen Rechtsschutzes einer gesetzlichen Klärung zugeführt.

7.4.2. Richtlinien der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft

Da der Gesetzgeber von seiner Regelungskompetenz hinsichtlich der klinischen Arzneimittelprüfung keinen Gebrauch gemacht hat, wurden bei den Verhandlungen der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft 1962 die nach der wissenschaftlichen Erkenntnis maßgebenden Prüfgrundsätze erarbeitet und in einer "Mitteilung des Vorstandes der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft und der Kommission zur Aufstellung von Richtlinien für die Prüfung neuer Arzneimittel" bekannt gemacht[1].

Die Mitteilung enthält eine genaue Beschreibung der zu prüfenden allgemeinen Pharmakologie, der Wirkungsanalyse, eines Prüfungskatalogs am Tier mit den nötigen Nebenwirkungstests. Der Prüfverlauf am gesunden Menschen wird aufgezeigt.

Materiellrechtlich wird eine genaue Aufklärung der gesunden Versuchsperson über ein mögliches Risiko durch den Versuchsleiter verlangt[2]. Die Aufklärungspflicht trifft den klinischen Versuchsleiter sowie dessen Mitarbeiter. Beim Patienten soll die Aufklärung "eventuell" über die Art der Behandlung und ihre Auswirkung erfolgen[3], ohne daß diese Einschränkung näher erläutert wird.

---

1) Abgedruckt bei Hasskarl, H. u. Kleinsorge, H., Arzneimittelprüfung, Arzneimittelrecht 27 - 36 (1974)

2) vgl. a.a.O. unter C I

3) C II Ziff.6 a.a.O.

Für die spätere Entwicklung ist übrigens interessant, daß vom Versuchsleiter pharmakologische Fachkenntnisse verlangt werden und daß der Kliniker vor Beginn der klinischen Prüfung vom Fachpharmakologen ausführlich und vollständig über die bisher gewonnenen Ergebnisse unterrichtet und Indikationen, Kontraindikationen und Behandlungsmöglichkeiten bei akuter Vergiftung besprochen werden müssen[1].

Obwohl diese Mitteilung eingehende und unabdingbare Voraussetzungen zum klinischen Prüfungsverlauf enthält, kommt ihr keine eigentliche unmittelbare Rechtswirkung zu, da sie weder Gesetz noch Rechtsverordnung geworden ist. Ob eine mittelbare Rechtswirkung insofern zu bejahen ist, daß bei einem offensichtlichen Verstoß gegen die niedergelegten Prüfgrundsätze im Falle der Inanspruchnahme des Herstellers wegen eines Arzneimittelschadens eine Verletzung der Sorgfaltspflichten zu sehen ist, kann hier dahingestellt bleiben.

---

1) C II Ziff. 1 - 5 a.a.O.

7.4.3. Klinische Prüfung nach den Grundsätzen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin

In der Folge hat sich auch die innere Medizin mit der Arzneimittelprüfung befaßt und das Ergebnis in der "Mitteilung des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin zur Aufstellung von Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln" niedergelegt[1].

Neben der Beschreibung der pharmakologischen Prüfung wird eingehend die klinische Prüfung dargelegt, deren Ziele und Methoden aufgezeigt, insbesondere werden die kollektive und individuelle Vergleichsprüfung sowie der Einsatz des einfachen und doppelten Blindversuchs als notwendig und zulässig anerkannt.

Materiell-rechtlich wird die Aufklärung und Freiwilligkeit nur bei gesunden Versuchsteilnehmern ohne Einschränkung mit Rücksicht auf deren Gesundheitsgefährdung gefordert. Bei der Prüfung an Kranken macht sich die Mitteilung die Ansicht von Martini zu eigen, der wegen der Aussicht auf Heilung durch die Versuchsteilnahme und wegen der Notwendigkeit von Placeboverabreichung nur eine reduzierte Aufklärungspflicht für gegeben und daher auch nur eine begrenzte Einwilligung für erforderlich hält[2].

---

1) Klinische Wschr. 43, 698 - 700 (1965)
2) vgl. II Abs. 9 der Mitteilung

Auch dieser Mitteilung wurde von keinem nach dem Grundgesetz zuständigen Verfassungsorgan Rechtsverbindlichkeit verliehen.

7.4.4. Richtlinie des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit

Der Beirat Arzneimittelsicherheit beim Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit hat die vom Bundesminister im Bundesanzeiger bekanntgemachte Richtlinie über die Prüfung von Arzneimitteln erarbeitet[1].

Diese Richtlinie ist eine Fortentwicklung der Richtlinien über die Prüfung von Arzneimitteln der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. Auch der Richtlinienentwurf der Kommission der Europäischen Gemeinschaft vom 12.2.1970 wurde berücksichtigt, so daß sich für die Bundesrepublik praktisch keine Rechtsänderung ergibt, wenn der Rat der Europäischen Gemeinschaft die Richtlinie verabschieden sollte. Schließlich ist in die Anlage 2 der neuen Richtlinie auch die Empfehlung des Weltärztebundes in Helsinki vom Juni 1964 aufgenommen worden.

---

1) Bundesanzeiger Jahrgg. 23, Nr. 113, ausgegeben am 25.6.1971 S. 1 - 3 (1971)

Teil I der Richtlinie behandelt die pharmakologisch-toxikologische Prüfung von Arzneimitteln. Der dort aufgestellte Prüfkatalog erfaßt lückenlos sämtliche einschlägigen Prüfgegenstände und ist somit eine Zusammenfassung der nach dem Stand der Wissenschaft möglichen und nötigen Prüfgrundsätze.

Die klinische Erprobung ist in Teil II im Detail geregelt. Prüfungsziel ist die therapeutische Wirksamkeit der Substanz sowie ihre Unbedenklichkeit unter Berücksichtigung der vorgesehenen Indikation. Der Kliniker muß durch einen Fachpharmakologen unterrichtet werden. Die Untersuchung der Probanden darf nur in einer Krankenanstalt erfolgen.

Die Prüfung ist nur im kontrollierten Versuch mit anschließender statistischer Auswertung zulässig. Ein Wirksamkeitsnachweis lediglich auf Grund klinischer Eindrücke wird nicht anerkannt. Zulässig ist die Verwendung von Leerpräparaten sowie die doppelblinde Versuchstechnik, wenn die Merkmale nicht objektiv messbar sind.

Obwohl die Richtlinie ausdrücklich die klinische Prüfung als notwendig voraussetzt, enthält sie keine Vorschriften über deren materiell-rechtliche Voraussetzungen.

Im übrigen hat die Richtlinie keine unmittelbare Rechtswirkung, da sie weder Gesetz ist noch als Durchführungsverordnung auf einer hierzu erforderlichen gesetzlichen Ermächtigung beruht. Folglich hat sie nur die Rechts-

qualität einer Verwaltungsanweisung, die allein das Bundesgesundheitsamt als nachgeordnete Behörde bindet.

Da das Bundesgesundheitsamt die angemeldeten Arzneispezialitäten nur dann in das Register eintragen darf, wenn die in der Richtlinie genannten Prüfbedingungen erfüllt sind, kommt der Richtlinie praktisch doch Rechtsnormcharakter zu, deren Verfassungsmäßigkeit aber gerade wegen der fehlenden gesetzlichen Ermächtigung angezweifelt wird[1].

7.4.5. Sonstige Prüfnormen

Nur der Vollständigkeit halber sei noch darauf hingewiesen, daß auch die Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie Mitteilungen für die klinische Prüfung von Arzneimitteln herausgegeben hat.[2] Hier wird nur der naturwissenschaftliche Aspekt der Arzneimittelversuche angesprochen. Um Rechtsnormen handelt es sich dabei aber nicht.

---

1) Hasskarl, H., NJW 1972, 1497 - 1502
Günter, H., NJW 1972, 309 - 315

2) Z.klin. Chem. u. klin. Biochem. 10, 182 - 192 (1972)

8. Überblick über das zukünftige Prüfverfahren nach dem Arzneimittelgesetz 1976

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976 (AMG[1]) gibt dem gesamten Arzneimittelwesen von der Herstellung der pharmazeutischen Produkte, deren Zulassung, Abgabe, Qualitätssicherung und -kontrolle sowie schließlich der Haftung für Arzneimittelschäden eine umfassend geregelte neue Rechtsgrundlage. § 2 Abs.1 Ziff. 1 - 5[2] enthält Begriffsbestimmungen des Arzneimittels und § 2 Abs.2 Ziff. 1 - 4 legt fest, welche Gegenstände und Stoffe außerdem noch als Arzneimittel gelten.

Als Kernstück des Gesetzes darf die erstmalige gesetzliche Regelung der klinischen Prüfung im sechsten Abschnitt angesehen werden, dessen Hauptzweck im Schutz des Menschen liegt. § 40 enthält die allgemeinen Voraussetzungen. Er befaßt sich mit der Prüfung am gesunden Menschen und führt in Abs.1 Ziff. 1 - 8 die einzelnen Prüfbedingungen auf. Die Anforderungen an die zur Prüfung notwendige Einwilligung werden in Abs. 2 näher beschrieben. Versicherungsfall und die Mindestversicherungssumme sind in Abs.3 geregelt. Ein bemerkenswertes Novum ist die gesetzliche Normierung von Arzneimittelprüfungen an gesunden Minderjährigen, § 40 Abs.4 Ziff. 1 - 4.

---

1) Bundesgesetzblatt 1976 Teil I Nr.110, 2445 - 2482

2) Die im folgenden Text genannten §§ ohne Zusatz beziehen sich auf das AMG

Unter der Überschrift "Besondere Voraussetzungen" befaßt sich § 41 mit der Prüfung von Arzneimitteln an Kranken. Diese ist bei geschäftsfähigen wie bei nicht geschäftsfähigen Personen möglich, § 41 Ziff. 1 und 2.

Bei nicht geschäftsfähigen Patienten oder bei Patienten mit fehlender Einsichtsfähigkeit (§ 41 Ziff. 3 und 4) ist die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters erforderlich. Eine von der Form des § 40 abweichende, erleichterte Form der Erklärung vor Zeugen ist in § 41 Ziff. 6 festgelegt. In schweren Fällen wird schließlich auf die Aufklärung und Einwilligung ganz verzichtet, § 41 Ziff. 7.

Im einzelnen entsprechen die vom Gesetz aufgestellten Prüfbedingungen weitgehend den von der Rechtsprechung entwickelten Grundsätzen. Auch die von der Wissenschaft aufgestellten Prüfgrundsätze und Vorsichtsmaßregeln sowie ethische Normen sind, soweit sie in die Kompetenz des Gesetzgebers fallen, beachtet.

Das Gesetz enthält die Zulässigkeitsvoraussetzungen in einer ohne näheren Zusammenhang angeordneten Reihenfolge. Sie lassen sich aber in drei Bereiche unterteilen: pharmakologisch-ärztliche, materiell-rechtliche und sonstige formell-rechtliche Prüfvoraussetzungen. Diese Unterteilung liegt den nachfolgenden Ausführungen zugrunde.

9. Die Prüfung am gesunden Menschen

9.1. Pharmakologisch-ärztliche Voraussetzungen

9.1.1. Ärztlicher Prüfleiter

Eine wesentliche Neuerung auf dem Gebiet der Arzneimittelprüfung ist die Schaffung eines sog. Prüfungsleiters mit einem eigenen Zuständigkeits- und Verantwortungsbereich. Nach § 40 Abs. 1 Ziff. 4 muß jede Arzneimittelprüfung von einem sachverständigen Arzt geleitet werden, der mindestens über eine zweijährige praktische Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt.

Die Aufgabe des Prüfungsleiters besteht vor allem darin, einen den wissenschaftlichen Erfordernissen entsprechenden Versuchsplan zu entwerfen, gleichzeitig aber auch konkrete Gegebenheiten insbes. den Zustand der Patienten gebührend zu berücksichtigen. Sodann obliegt dem Prüfungsleiter die Überwachung einer exakten Durchführung und schließlich die statistische Auswertung. Daß hierzu besondere Vorkenntnisse und Erfahrung notwendig sind, ist aus der umfangreichen Literatur zur klinischen Prüfmethodik ersichtlich[1].

Der Schwerpunkt der Funktion des Prüfleiters liegt nach dem Zweck des Gesetzes auf der Ausschaltung von Gefahren für Leib, Leben und Gesundheit der Probanden, wo-

---

1) vgl. oben unter Ziff. 4 S. 26 ff

von ihn seine Sachkunde in besonderem Ausmaß befähigen soll. Da diese bei einer Arzneimittelprüfung je nach der Beschaffenheit und Wirkungsweise der Prüfsubstanz und auch je nach der Prüfmethode unterschiedlich und vom normalen Krankheitsverlauf abweichend in Erscheinung treten, hat das gesetzliche Erfordernis eines Fachprüfers zum Schutz des Patienten seine unbestreitbare Berechtigung.

Welche Tätigkeit ein künftiger klinischer Prüfleiter im einzelnen ausgeübt haben muß und von welcher Instanz er seine Befähigung zugesprochen erhält, hat das Gesetz nicht entschieden. Die Qualifikation dürfte durch eine ausschließliche Mitarbeit in einem Prüfungsteam an einer großen Klinik erbracht sein. Aber auch die verantwortliche Mitwirkung an Prüfungen als behandelnder Stationsarzt oder als Oberarzt oder Klinikleiter, der die prüfenden Stationsärzte auch speziell hinsichtlich deren Mitwirkung an Prüfungen beaufsichtigt, dürfte genügen[1].

Eindeutig ist dagegen die Regelung des Gesetzes, daß nur der Arzt, der die Prüfung leitet, die qualifizierte Ausbildung aufweisen muß. Diese benötigen die an der Prüfung beteiligten Ärzte nicht, die die einzelnen Parameter erheben und sonstige Teilabschnitte der Prüfung durchführen[2].

---

1) Dulce, H.J., Arzt- u. Arzneimittelrecht 11, 20 - 23 (1976) weist zutreffend darauf hin, daß wenn nur Kliniker die Qualifikation erwerben, zahlreiche theoretische Institute mit hervorragenden Einrichtungen von der Phase-I-Prüfungen ausgeschlossen wurden.

2) Ebenso Sander, A., Pharm.Ind. 38, 859 - 870 (1976) abweichend Kloesel, A., NJW 1976, 1769 - 1773

9.1.2. Pharmakologisch-toxikologische Prüfungen

Der erstmaligen Anwendung eines neuen Arzneimittels hat nach § 40 Abs. 1 Ziff. 5 eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis erfolgte pharmakologisch-toxikologische Prüfung voranzugehen. Diese Forderung wurde schon in der bisherigen Handhabung praktisch ausnahmslos befolgt[1]. Weder das AMG 1961 noch spätere Rechtsverordnungen haben Verfahren, Methoden, Umfang oder Art und Dauer der pharmakologischen Prüfungen festgelegt. Bemerkenswerterweise hat sich auch das neue AMG 1976 einer Regelung dieses Prüfbereichs enthalten.

Diese Enthaltsamkeit hatte jedoch seinen guten Grund. Die Erfordernisse der analytischen, pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen werden vom jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis bestimmt und unterliegen einem ähnlich raschen Wandel wie allgemein der Erkenntnisstand der modernen Medizin vorwärts schreitet. Eine gesetzliche Regelung wäre der Gefahr ausgesetzt gewesen, in Kürze überholt und antiquiert zu sein. Die u. U. kurzfristige Anpassung der praeklinischen Prüferfordernisse an den Stand der Wissenschaft[2] kann zweckmäßigerweise und optimal durch die Regelungsform der Rechtsverordnung erfolgen, wie sie in § 26 durch den Erlaß von Arzneimittelprüfrichtlinien vorgesehen ist, die das Gesetz ergänzen und die an die Richtlinie des Bundesministeriums für Jugend, Gesundheit und

1) vgl. S. 11 ff oben unter Ziff. 3.2.

2) Zum "Stand der medizinischen Wissenschaft" grundsätzlich und kritisch: Krich, M., NJW 1976, 355-358

Familie vom 11.6.1971[1] anknüpfen können. Ein Risiko besteht jedoch darin, daß trotz Beachtung der Prüfrichtlinien dann eine Arzneimittelprüfung nicht dem Stand der Wissenschaft entspricht, wenn die wissenschaftliche Entwicklung schneller verläuft als die Anpassung der Richtlinien an deren Ergebnisse[2].

Das Ziel der praeklinischen Prüfung unter Einschluß des Tierexperiments ist die Erforschung von voraussichtlicher Haupt- und Nebenwirkung des Medikaments und die Ermittlung von Grundlagen für die Risikobeurteilung bei der Anwendung am Menschen. Deshalb hat die Prüfung unter der Beachtung der im "Verkehr erforderlichen Sorgfalt" (§ 276 BGB) zu erfolgen. So dürfen z.B. Tierversuche nicht wegen zu hoher Kosten unterbleiben[3]. Der unbestimmte Rechtsbegriff der Sorgfaltspflicht ist durch die zu erlassenden Prüfrichtlinien zu konkretisieren.

Demgegenüber ist festzuhalten, daß durch die Richtlinien eine Schematisierung der Prüfung vermieden werden muß. Der hoheitlich geregelte Prüfumfang muß hinsichtlich des Prüfziels zweckdienlich und unter Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit der Mittel zumutbar sein[4]. Das dem Rechtsstaat immanente Übermaßverbot gilt auch für das Gebiet der Arzneimittelprüfung und Arzneimittelsicherheit. Die Auflage von kostspieligen und unverhältnismäßigen Prüfmethoden würde unter dem Gesichtspunkt eines enteignungsgleichen Eingriffs die Möglichkeit einer

---

1) Vgl. S. 87
2) Günter, H., NJW 1972, 309 - 315
3) Günter, H., NJW 1972, 309 - 315
4) Fiebig, U., NJW 1974, 592 - 593

Entschädigungspflicht auslösen[1]. Auch vom wissenschaftlichen Standpunkt aus sind überverhältnismäßige Prüfungen abzulehnen, da ihnen ein Erkenntniswert in der Regel abzusprechen ist. So hat Gross darauf hingewiesen, daß die heutigen Toxizitätsprüfungen teilweise zur Routinearbeit geworden sind und für die toxische Wirkung oft unsichere Anhaltspunkte geben[2].

9.1.3. Unterrichtung des Prüfungsleiters

Es war schon bisher eine als selbstverständlich geübte Praxis, daß der Hersteller dem klinischen Arzneimittelprüfer die Ergebnisse der vorklinischen Prüfung zur Verfügung gestellt hat. Die Art und Weise der Übermittlung war den Beteiligten freigestellt. Vom Gesetzgeber ist jedoch in § 40 Abs. 1 Ziff. 7 eine genaue Regelung getroffen. Die Aufgabe der Unterrichtung obliegt nicht irgendeinem Angestellten des Herstellers, sondern ausschließlich dem für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler. Es genügt auch nicht, daß ein an der klinischen Prüfung mitwirkender Arzt oder ein sonstiger Beauftragter des Prüfungsleiters unterrichtet wird; ausschließlich der Leiter der klinischen Prüfung selbst ist berechtigt und verpflichtet zur Entgegennahme der Prüfungsunterlagen.

---

1) Fiebig, U., NJW 1974, 592 - 593
2) Arzneimittelforschung 23, 1619 - 1625 (1973)

Zur Form der Unterrichtung hat der Gesetzgeber keine Bestimmung getroffen. Demnach ist denkbar, daß diese entweder schriftlich oder mündlich erfolgen kann. Da aber der klinische Prüfungsleiter allgemein umfassend über die Ergebnisse der Vorprüfungen und über voraussichtliche klinische Risiken zu unterrichten ist, folgt aus dem Umfang der Informationspflicht, daß diese nur sowohl durch Vorlage der einzelnen schriftlichen Prüfergebnisse und Prüfmethoden sowie durch deren mündliche Erläuterung und Risikodarstellung erfüllt ist. Die Notwendigkeit der zusätzlichen mündlichen Erläuterung ergibt sich auch aus der Tatsache, daß die vorklinischen Untersuchungstechniken immer komplizierter und die erhobenen Befunde immer spezieller werden. Es wird sogar bestritten, daß der prüfende Kliniker trotz zusätzlicher Erläuterungen durch den Pharmakologen und trotz genauer Darstellung der im Tierversuch erhobenen Befunde in der Lage ist, die Bedeutung aller pharmakologischen Prüfmethoden zu beurteilen und die therapeutische Bedeutung auf Grund der gewonnenen Ergebnisse richtig abzuschätzen[1].

Komplizierend kommt hinzu, daß trotz systematisch klarer Trennung des praeklinischen und klinischen Prüfungslaufs in der Praxis diese Zäsur doch weniger scharf verläuft und beide Prüfphasen oft gleichzeitig nebeneinander durchgeführt werden und sich gegenseitig beeinflussen[2]. Die Unterrichtspflicht des Fachpharmakologen wird dadurch aber nicht begrenzt, sondern in ihrer Notwendigkeit bestätigt.

---

1) Groß, F., Arzneimittelforschung 23, 1619-1625 (1973)
2) Groß, F., Arzneimittelforschung 23, 1619-1625 (1973)

Die Verpflichtung des Pharmakologen zur objektiven Darstellung sämtlicher Risiken trotz eventueller Abhängigkeiten vom Hersteller aus dessen Funktion als Arbeit- und Auftraggeber versteht sich von selbst. Andererseits darf der prüfende Kliniker nicht der Gefahr einer zu großen Ängstlichkeit erliegen, da Tierwirkungen, wie oben ausgeführt, nicht den Wirkungen am Menschen zu entsprechen brauchen[1].

Da das Gesetz in diesem Punkt keine Einschränkung enthält, kann der Leiter der klinischen Prüfung angestellter Arzt einer Klinik, Klinikleiter oder auch ein Angehöriger des Herstellungsunternehmens sein. Desgleichen wäre auch ein in freier Praxis tätiger Arzt als Prüfungsleiter denkbar. Wesentlich ist allein, daß er über die erforderliche Qualifikation verfügt.

---

1) Zbinden, G., Arzneimittelforschung 23, 1136 - 1141 (1973)

9.1.4. Allgemeiner Entscheidungsbereich des Prüfungsleiters im klinischen Prüfungsablauf

Dem Prüfungsleiter obliegen grundsätzlich alle mit der Anordnung, Durchführung und Auswertung der Arzneimittelprüfung erforderlichen Maßnahmen. Er trifft seine Anordnungen in eigener Verantwortung. Ist er gleichzeitig Leiter der Klinik, so ergibt sich die Eigenverantwortlichkeit und Weisungsfreiheit bereits aus seiner Stellung. Steht der Prüfungsleiter in einem Angestellten- oder Beamtenverhältnis und verfügt der Klinikchef nicht über die Prüfqualifikation oder beteiligt sich dieser nicht an der konkreten Prüfung, so bleibt die eigenverantwortliche Entscheidungsbefugnis des Prüfleiters schon deshalb gewahrt, weil die Phase-I-Prüfung in der Regel an Gesunden erfolgt und die im therapeutischen Bereich möglichen Entscheidungskollisionen zwischen Chefarzt und nachgeordneten Ärzten hier entfallen.

Dem Prüfungsleiter kommt der Kompetenzbereich für die klinische Prüfung zu. Zur Frage, wann eine Prüfung klinisch erfolgt, hat das Gesetz eine klare Aussage getroffen. Nach Artikel 1 § 22 Abs. 2 Nr. 3 ist jeder Arzneimitteltest am Menschen vor der Zulassung des Arzneimittels als klinische Prüfung anzusehen, unabhängig davon, ob er in einer Klinik, von einem niedergelassenen Arzt oder Facharzt, Zahnarzt oder Tierarzt durchgeführt wird.

9.1.5. Spezieller Entscheidungsbereich des Prüfungsleiters

9.1.5.1. Abstrakte Risikoabwägung

Im Verlauf jeder Arzneimittelprüfung hat der verantwortliche Leiter der klinischen Prüfung nach Vorlage der praeklinischen Prüfberichte und deren Erläuterung durch den Fachpharmakologen vor der erstmaligen Anwendung der Prüfsubstanz am Gesunden in Phase I der Prüfung eine abstrakte Risikoabwägung zu treffen. Erst in diesem Zeitpunkt verfügt der Kliniker über die zur pharmakologischen Charakterisierung des Praeparates notwendigen Daten und ist über die Risiken kompetent informiert worden.

Die abstrakte Risikoabwägung hat die Frage zum Gegenstand, ob nach den bisher erzielten Prüfergebnissen eine therapeutische Wirkung wahrscheinlich und die mit der Anwendung des Praeparats verbundenen Gefahren im Hinblick auf den zu erwartenden Heilerfolg ärztlich vertretbar sind.

Im Vordergrund stehen also ärztlich-ethische Gesichtspunkte. Diese Prüfvoraussetzung hat zwar im Gesetz keinen Niederschlag gefunden. Sie geht aber jedem Entschluß eines Prüfungsleiters zur Durchführung einer klinischen Prüfung logisch voraus[1].

---

1) Insoweit fließen die in oben S. 74ff angeführten Verlautbarungen enthaltenen Prüfungsgrundsätze in die Entscheidung des Prüfungsleiters ein, obwohl es sich um keine Rechtssätze im engeren Sinn handelt.

Es kann hier nicht dargestellt werden, inwieweit der Kliniker sämtliche vorausgegangenen Versuchsanordnungen und deren Problemstellungen nachzuvollziehen hat. Eventuell darf er sich auch nicht nur auf die konkrete Prüfsubstanz zur Risikoabschätzung beschränken, sondern er muß u. U. noch nach weiteren Anhaltspunkten von bekannten Wirkungen einer ähnlichen Substanz forschen. Jedenfalls kommt den durchgeführten Tierexperimenten stets eine besondere Bedeutung zu, auch wenn übereinstimmend feststeht, daß sie für die Anwendung eines Medikaments am Menschen nur eine begrenzte Aussagekraft haben[1]. Diese Problematik wurde bereits oben eingehend aufgezeigt[2].

Dem Leiter der klinischen Prüfung ist die Befugnis verliehen worden, ausschließlich allein und eigenverantwortlich den Schritt zur erstmaligen Anwendung eines Pharmakons am Menschen zu vollziehen. Es liegt auf der Hand, daß die nach den vorausgegangenen Prüfergebnissen zu treffende Entscheidung unterschiedlich ausfallen kann, bedingt durch die verschieden mögliche Einschätzung von Gefahren und Risiken. Zu forsches Vorgehen kann die Gefährdung von Probanden u. U. erhöhen, zu zaghafte Ängstlichkeit führt zum Scheitern eventuell wertvoller Medikamente. Stets jedoch ist die Anordnung oder Ablehnung einer klinischen Prüfung das Ergebnis einer generellen, abstrakten Abwägung zwischen dem Risiko, das die Prüfung für die Probanden bedeutet, und dem vermuteten oder erhofften therapeutischen Vorteil.

---

1) Zapf u. Rapp, Arzneimittelforschung 23, 1638-1640 (1973)
Zbinden, G., Arzneimittelforschung 23, 1136-1141 (1973)
Groß, F., Arzneimittelforschung 23, 1613-1625 (1973)

2) vgl. S. 21 ff unter Ziff. 3.3.

Es liegt auf der Hand, daß dem Leiter der klinischen Prüfung insoweit eine gewichtige Kompetenz zukommt. Die Frage drängt sich daher auf, ob dieser Verantwortungsbereich nicht zu hoch gesteckt und der Prüfungsleiter praktisch überfordert ist. In der Praxis ist man dieser Schwierigkeit dadurch begegnet, daß man zur Überprüfung der praeklinischen Dokumentation Sachverständigengruppen gebildet hat, die auch die geplanten klinischen Untersuchungen begutachten[1]. Das Arzneimittelgesetz hat jedoch dem Leiter der klinischen Prüfung keine derartige Entscheidungshilfe durch eine neutrale Sachverständigenkommission zur Seite gestellt. Ob sich die getroffene Regelung bewährt, wird also die Praxis entscheiden müssen.

9.1.5.2. Konkrete Risikoabwägung

Im Gegensatz zur abstrakten Risikoabwägung steht die konkrete Risikoabwägung, die in § 40 Abs. 1 Ziff. 1 vorgeschrieben ist. Danach ist eine klinische Prüfung von Arzneimitteln an einer Person nur dann zulässig, wenn die mit ihr für die Person verbundenen Risiken, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Medikaments für die Heilkunde, ärztlich vertretbar ist. Abzuwägen sind demnach die konkret oder individuell mög-

1) Westermann, E., Klin. Arzneimittelprüfung, 5-18 (1975) ähnlich auch Weber, E., Klin. Arzneimittelprüfung, 86 - 100 (1975)

lichen Risiken auf Grund des Gesundheitszustandes des beteiligten Probanden. Praktisch bedeutet diese Risikoabwägung die Entscheidung über die Teilnahme am Versuch eines bestimmten Freiwilligen[1].

Jeder klinischen Prüfung hat somit eine umfassende körperliche Untersuchung voranzugehen. Eine genaue Anamnese ist ebenso erforderlich wie die Prüfung von Atmung und Kreislauf. Für die routinemäßigen und die in gleicher Weise unerlässlichen klinisch-chemischen Untersuchungen in Phase I kann sich der Kliniker an die Aufstellung von Zapf und Rupp[2] halten. Die möglichst exakte Befunderhebung vor Beginn der Prüfung ist auch für eventuell später erhobene Ersatzansprüche von Belang.

Daß die Ergebnisse der abstrakten und konkreten Risikoabwägung bei ein und demselben Probanden unterschiedlich ausfallen können und daß daher diese Differenzierung gerechtfertigt ist, zeigt der einfache Fall, in dem ein zu prüfendes Antihypertensivum nach vorklinischer Prüfung ungefährlich ist und nach der klinischen Untersuchung am hypotonen Probanden aber nicht geprüft werden darf.

Bei der Vertretbarkeitsprüfung fällt hier auch ins Gewicht, daß der gesunde Proband praktisch nur Nachteile durch die Versuchsteilnahme erleiden kann, von einer finanziellen Entschädigung abgesehen. Inwieweit sie zu verantworten sind im Hinblick auf den Fortschritt der

---

1) Ähnlich Sander, A., Pharm.Ind. 38, 859 - 870 (1976)
2) Arzneimittelforschung 23, 1638 - 1640 (1973)

ärztlichen Heilkunde und der konkreten gesundheitlichen Verfassung des Teilnehmers, ist nach ärztlich-ethischen Grundsätzen zu entscheiden. Der Prüfarzt ist also nicht nur als Wissenschaftler, sondern vorwiegend als Arzt zu besonderer Verantwortung aufgerufen.

Notwendig ist auch hier der Hinweis, daß übergroße Ängstlichkeit vermieden werden muß. Andererseits darf selbstverständlich kein Risiko bei irreparablen Schäden eingegangen werden. Bei Schmerzen vorübergehender Art und sonstigen Unannehmlichkeiten kann jedoch die Zumutbarkeitsgrenze höher geschraubt werden. Die Berücksichtigung dieser Variablen sind das typische Merkmal der Vertretbarkeits- bzw. Risikoprüfung.

Die angeführte Prüfvoraussetzung können der Leiter der Prüfung, aber auch die von ihm beauftragten Prüfärzte feststellen. In Zweifelsfällen sollte der Prüfungsleiter entscheiden, schon auch aus dem Grunde, da durch die Entscheidung über die Teilnehme meist auch die Homogenität des Prüfkollektivs und daher eine wesentliche Versuchsvoraussetzung berührt wird.

Die sog. konkrete Risikoabwägung ist nicht eine einmalige und damit unabänderliche Entscheidung. Nach dem Gesetz ist sie permanent zu treffen, da Beginn und Fortführung der Arzneimittelprüfung unter dem Vorbehalt der ärztlichen Vertretbarkeit stehen[1)].

---

1) Ebenso Sander,A., Pharm.Ind. 38, 859 - 870 (1976)

9.1.5.3. Methodik und statistische Auswertung

Eine der Hauptaufgaben des Leiters der klinischen Prüfung liegt in der Aufstellung des Versuchsplanes für das zu prüfende Medikament. Ziel des klinischen Versuchs ist der Nachweis einer pharmakologischen Wirksamkeit. Der Wirksamkeitsnachweis kann, wie oben dargelegt, nur durch den Vergleich von zwei Kollektiven erfolgen, die sich in nichts außer durch die Applikation der Prüfsubstanz unterscheiden. Die Homogenität der Vergleichsgruppen und die Ausschaltung von Mitursachen ist in der Praxis naturgemäß je nach den Umständen des einzelnen Prüffalles und wegen der biologischen Gegebenheiten nur in unterschiedlichem Ausmaß realisierbar. Die Methodenlehre zur klinisch-therapeutischen Forschung hat hierzu mehrere Versuchsmethoden entwickelt, die oben näher dargelegt wurden[1].

Dem Versuchsleiter obliegt es, die für eine aussagekräftige Prüfung des zur Anwendung gelangenden Medikaments geeignete Methodik festzulegen. Die Prüfmethodik muß den Erfordernissen der Statistik entsprechen; nur dann ist das Ergebnis wissenschaftlich gesichert[2]. Ein nach den Notwendigkeiten der Wissenschaft ausgearbeiteter Versuchsplan, besonders die einfache und doppelblinde Versuchsanordnung unter Einsatz von Placebos müssen aber die ethischen Grundsätze beachten und die durch die bestehenden rechtlichen Bestimmungen gezogenen Grenzen einhalten[3].

---

1) Ziff. 4.5.2. ff, S. 40 ff

2) Ziff. 4.5.7., S. 62 ff

3) Kritisch hierzu vor allem Kienle, G., S.172 ff (1974) u. unten unter Ziff. 9.2. ff, S.107 ff

Der Prüfungsleiter steht hier, wie unten zu den materiell-rechtlichen Voraussetzungen noch ausgeführt wird, bisweilen vor schwierigen Fragen. Darüber hinaus hat er die Einzelheiten des Versuchsablaufs festzulegen, insbesondere die Initialdosis zu bestimmen, den Grad der erforderlichen Dosissteigerung, die Parameter und die Art und Zahl ihrer Ermittlung zu fixieren. Die erforderlichen Messungen und Kontrollen kann er an sonstige beteiligte Prüfärzte übertragen.

9.2. Materiell-rechtliche Voraussetzungen

Durch die Arzneimittelprüfung am Menschen und der Art ihrer Durchführung ist die Möglichkeit der Verletzung von Schutzgesetzen in verschiedener Hinsicht gegeben. Treten Gesundheitsschäden am Prüfling auf oder hat die Prüfung sogar den Tod zur Folge, werden die Strafbestimmungen der fahrlässigen Tötung und der Körperverletzung (§§ 222, 223 StGB) relevant. Bürgerlich-rechtlich ist nach den Vorschriften über unerlaubte Handlungen (§§ 823 ff BGB) Schadenersatz zu leisten. Ob daneben noch Ansprüche aus Vertragsverletzung entstanden sind, ist Frage des Einzelfalls. Aus der Art und Weise der Versuchsdurchführung, insbesondere bei den Blindstudien unter Verwendung von Placebos, besteht die Möglichkeit der Verletzung von Grundrechtsartikel (Art. 1 und 2 GG) sowie des allgemeinen Persönlichkeitsrechts (§ 823 Abs. II BGB).

Die Versuchsphase I ist abweichend von allen späteren Phasen außerdem dadurch besonders gekennzeichnet, daß ein Arzneimittel erstmalig am Menschen angewendet wird und daß dem dadurch bedingten erhöhten Risiko nicht der Vorteil einer Heilungschance gegenübersteht.

Die aufgezeigten möglichen Rechtsfolgen materieller Art können nur durch entsprechende Rechtshandlungen des betreffenden Rechtsträgers ausgeschlossen werden. Die in Frage stehende "Rechtshandlung" ist die rechtswirksame Erklärung der Einwilligung, die ihrerseits wieder eine Aufklärung in erforderlichem Umfang voraussetzt.

9.2.1. Aufklärung

9.2.1.1. Bisherige Praxis

Die Notwendigkeit einer Aufklärung bei der ersten Erprobung von Pharmaka am Gesunden ergab sich schon aus den tatsächlichen Gegebenheiten. Der Gesunde ist außerhalb des ärztlichen oder pharmakologischen "Wirkungsbereichs", so daß dessen Heranziehung zur Arzneimittelprüfung notwendigerweise eine Aufklärung über das Vorhaben erforderlich machte.

Dagegen wurde mit Sicherheit der Umfang der Aufklärung unterschiedlich gehandhabt. Die insoweit bestehende Rechtsunsicherheit ist durch die jetzt in § 40 Abs. 1 Ziff. 1 getroffene Regelung beseitigt.

9.2.1.2. Grundsätzliches zum Umfang der Aufklärung bei der Prüfung nach § 40 AMG

Der Bereich der aufklärungspflichtigen Umstände kann bei der Arzneimittelprüfung am Gesunden nur dann zutreffend abgegrenzt werden, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Prüfung außerhalb einer Heilhandlung abläuft und damit nichts anderes ist als ein Experiment am lebenden Menschen. Daß die Prüfung wie vorgeschrieben von einem Arzt durchgeführt wird und im Rahmen einer Klinik erfolgt, macht sie noch nicht zu einer Heilbehandlung. Eine ärztliche Maßnahme bekommt erst dann einen therapeutischen Charakter, wenn sie subjektiv von einem Heilungswillen getragen ist, objektiv Heilzwecken dient und lege artis ausgeführt wird[1].

Im klinischen Versuch am Gesunden nach § 40 und somit in Phase I der Arzneimittelprüfung stellt der Proband seinen Körper zur Verfügung[2]. Wird ein Versuch ohne die Gestattung durchgeführt, so liegt regelmäßig der Tatbestand der Körperverletzung vor, wenn die näheren Voraussetzungen gegeben sind. Die Streitfrage, ob ärztliche Maßnahmen tatbestandsmäßig als Körperverletzung zu gelten haben oder ob nicht ein Fall der ärztlichen Eigenmacht gegeben ist, entsteht hier also nicht.

---

1) Richter, J. u. Kenne H.J., S. 556 (1972)
Grahlmann, S.22 u. 55 ff (1977)
Böth,F., NJW 1967, 1493 - 1496
Uhlenbrunk, W., Dtsch.med.Wschr. 93, 271-274 (1968)

2) Die Grenze der Verfügbarkeit über den eigenen Körper wird allerdings von § 226 StGB und den Rechten Dritter gezogen. So ist z.B. eine Schwangere durch die Rechte der Leibesfrucht in der Freiheit der Verfügung über ihren Körper eingeschränkt.

Über den eigenen Körper steht jedem innerhalb der Grenzen der "guten Sitten" und der Rechte Dritter (§ 218 StGB) die freie Verfügungsmöglichkeit zu. Sie wird im Fall der Arzneimittelprüfung durch die erklärte Einwilligung ausgeübt. Ist die Einwilligung wirksam, entfällt die Rechtswidrigkeit des gegebenen Tatbestandes der Körperverletzung und somit die Strafbarkeit[1].

Die Einwilligung setzt aber bei der Prüfung am Gesunden und somit bei der Durchführung eines Experiments eine vorbehaltlose Aufklärung voraus[2].

Ohne jede Einschränkung sind Art und Gefahren des Versuchs darzustellen. Von diesem Grundsatz gilt nur eine Einschränkung: Die Rechtsprechung hat bei der indizierten Heilmaßnahme die Aufklärung begrenzt auf wesentliche Umstände und typische Gefahren und ausgesprochen, daß sie nicht mit der Genauigkeit eines medizinischen Kollegs zu erfolgen habe[3]. Ähnliches muß auch beim medizinischen Experiment am Gesunden gelten. So ist über die chemische Substanz, die Stoffgruppe, zu der sie gehört, über die Zahl, Art und pharmakologische Bedeutung der bisher durchgeführten Laborprüfungen mit Sicherheit nicht aufzuklären, schon deshalb nicht, weil der einzelne Proband nicht über den nötigen Sachverstand verfügen dürfte.

---

1) Schönke-Schröder, § 226 Anm.10 (1976
Maurach, R., BT S. 83 (1969)
Heinitz, E., J. Rdsch. 1951, 333 - 334

2) Trockel, H., NJW 1970, 489 - 494
Bockelmann, P., S. 98 (1968)

3) BGHZ Bd. 29 S.46, Bd. 53 S.58; BGHZ Bd.29 S.176, 181
BGHZ NJW 1961, S. 261; BGHZ NJW 1965, S.2006

Gleiches gilt für die Frage, ob die Ergebnisse des Tierversuchs mitgeteilt werden müssen. Obwohl diese für die Entscheidung der klinischen Prüfung grundlegende Bedeutung haben, vermag nur der Fachmann sie zu beurteilen und das Risiko für den Versuchsteilnehmer einigermaßen zutreffend abzuschätzen. Richtige Erfassung und Deutung der Tierexperimente ist also in der Regel den Probanden entzogen. Besteht dagegen im Einzelfall ein Informationsbedürfnis, indem der Versuchsteilnehmer bestimmte Fragen stellt oder verfügt er auf Grund seiner Vorbildung und Tätigkeit, z.B. als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Betrieb des Herstellers, über das nötige Fachwissen, besteht auch insoweit vorbehaltlos die Pflicht zur Aufklärung. Es wäre daher nicht zulässig, z.B. eine Versuchsreihe an einer besonderen Tierspezies mit entsprechend negativen Ergebnissen zu verschweigen oder nur einen Teil der eingetretenen Nebenwirkungen zu benennen.

9.2.1.3. Aufklärung über Wesen und Bedeutung der klinischen Prüfung

Den sachlichen Umfang der Aufklärungspflicht umschreibt das Gesetz in § 40 Abs.1 Ziff.2 in der Weise, daß die Versuchsperson über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufzuklären ist. Es ist zu klären, welche tatsächlichen Elemente des Prüfungsverlaufs mit diesen Begriffen angesprochen sind.

Eine philologische und sinngemäße Interpretation führt dazu, Wesen und Bedeutung der Prüfung als einen einheitlichen Aufklärungsgegenstand aufzufassen und von der Tragweite der Arzneimittelprüfung abzugrenzen.

Der Grundgehalt von Wesen und Bedeutung des Vorganges, dem der Proband sich unterzieht, ist der eines Experiments, das ohne jeden Heilzweck und ohne jede gesundheitliche Notwendigkeit an seinem Körper abläuft. Die Bedeutung des Experiments, also einer Versuchsmaßnahme ohne therapeutischen Zweck, ist der Versuchsperson klar zu machen. Sie ist darauf hinzuweisen, daß eine applizierte Substanz auf bestimmte Wirkungen getestet wird, die sich auf das körperliche Wohlbefinden entweder nicht oder wenn, dann negativ bemerkbar machen wird, daß ferner in der Hauptsache die Verträglichkeit, der Dosisbereich und die Pharmakokinetik der Prüfsubstanz getestet werden soll. Mit der Darlegung dieser Tatsachen sind Wesen und Bedeutung des klinischen Versuchs im wesentlichen umrissen. Nur diese engere Auslegung der Bedeu-

tung der Prüfung wird dem Zweck des Gesetzes gerecht, den Probanden vollständig über die für seine Entscheidung wesentlichen Punkte aufzuklären.

Demgegenüber ist denkbar, die Bedeutung des klinischen Experiments in einem weiteren Sinne aufzufassen und darin den Nutzen für den Fortschritt der medizinischen Wissenschaft zu sehen. Diesem Gedanken kann jedoch nicht gefolgt werden. Dem Versuchsteilnehmer liegt ausschließlich daran, über die für ihn reale Bedeutung der klinischen Maßnahme Aufschluß zu bekommen. Die Bedeutung des Versuchs für die Wissenschaft ist oft nur schwer faßbar, unterliegt möglicherweise Spekulationen und würde dadurch zu einer unsachgemäßen Beeinflussung des Probanden führen. Zudem würde dem Probanden eine Nützlichkeitsabwägung aufgedrängt, die nach § 40 Abs. 1 Ziff. 1 allein in den Entscheidungsbereich des Prüfungsleiters fällt.

9.2.1.4. Aufklärung über die Tragweite der klinischen Prüfung

Vom Wesen und Bedeutung der klinischen Prüfung ist deren Tragweite abzugrenzen. Unter dem Begriff der Tragweite i.S. des § 40 Abs. 1 Ziff. 2 muß nach vernünftiger Auslegung die Tragweite für die konkret an der Prüfung teilnehmende Versuchsperson verstanden werden. Damit sind die Gefahren und Risiken der erstmaligen Anwendung einer Prüfsubstanz beim Menschen angesprochen.

Es ist einleuchtend, daß der Schwerpunkt der Aufklärung in der Darstellung der Versuchsrisiken liegt, da der gesunde Versuchsteilnehmer ein absolutes Interesse an der Erhaltung seiner Gesundheit hat und die Heilungschance des Kranken bei ihm nicht gegeben ist. Mit Recht wird daher beim klinischen Experiment eine sogenannte Vollaufklärung oder eine besonders umfassende Aufklärung gefordert[1].

Führt man sich zum Vergleich die von der Rechtsprechung zur Aufklärung bei therapeutischen Maßnahmen entwickelten Grundsätze vor Augen, so hat es den Anschein, daß die Situation beim klinischen Experiment durch den hier geltenden Grundsatz der ausnahmslos umfassenden Aufklärung unproblematisch ist. Die oft komplizierte Abwägung der Art der möglicherweise eintretenden Folgen, der Größe der Gefahr ihres Eintritts gegen die Folgen, die der Patient bei der Weiterentwicklung der Krankheit zu erwarten hat, entfällt hier[2]. Auch die Einschränkung, daß nur auf die Gefahren hinzuweisen ist, die für den Entschluß zur Behandlung eines vernünftigen Menschen ernsthaft ins Gewicht fallen[3], kann beim klinischen Experiment nicht gelten. Geht man schließlich von dem Grundsatz aus, daß zwischen Aufklärungspflicht und dringlicher Indikation ein reziproker Zusammenhang be-

---

1) z.B. Trockel, H., NJW 1970, 489-494
Böth, F., NJW 1967, 1193 - 1196
Bockelmann, P., S. 98 ff (1968)
Schulz, G., § 218 (1965)
Schmidt, E. bei Ponsold S.75 (1963)
Uhlenbruck, W., Der Krankenhausarzt 1968 S.19

2) vgl. BGHZ NJW 1963, 393

3) Geilen, G., Rechtsfragen S.11 - 43 (1971)

steht[1)], so muß die Grenze der Aufklärungspflicht beim klinischen Versuch am Gesunden in weiter Ferne liegen, für den außer der in diesem Zusammenhang unerheblichen Indikation des Fortschritts der medizinischen Wissenschaft überhaupt keine therapeutische Veranlassung besteht.

In der Tat ist zwar die juristische Aufklärungspflicht über mögliche Gefahren und Risiken eines beabsichtigten klinischen Experiments umfassend und praktisch nicht begrenzt. Enge Grenzen sind aber bezüglich des Gegenstandes der Aufklärung gezogen. Aufklärung kann nur über bekannte Tatsachen erteilt werden. Wirkung und Nebenwirkung der Prüfsubstanz sind jedoch gerade nicht bekannt. Beides soll eben erst durch die Erprobung am aufzuklärenden Individuum ermittelt werden. Sind bestimmte schädliche Nebenwirkungen zu erwarten, so kommt es in der Regel nicht zur klinischen Prüfung, zumindest nicht am Gesunden.

Daraus folgt, daß zunächst über solche Risiken vorbehaltlos aufzuklären ist, die gesundheitsschädlich sind und entweder durch die Höhe der notwendigen therapeutischen Dosis oder durch sonstige Nebenwirkungen verursacht werden und die nach den Ergebnissen der vorklinischen Prüfung wahrscheinlich oder sogar sicher sind. Keine Aufklärung braucht dagegen über die spezifischen pharmakologischen Wirkungen zu erfolgen, die

---

1) Laufs, A., NJW 1974, 2025 - 2030
Bockelmann, P., S. 59 (1968)

gerade durch den Versuch geprüft werden sollen und reversibel sind, ganz abgesehen davon, daß eine genaue Unterrichtung den Probanden beeinflussen und das Prüfungsergebnis verfälschen könnte.

Mit Richter und Kenne[1] ist eine zweite Gruppe von Wirkungen zu unterscheiden, die extrem selten sind, aber hypothetisch aus den Wirkungsmöglichkeiten der Prüfsubstanz abgeleitet werden können und insofern voraussehbar sind. Der Eintritt dieser Schäden muß nach dem Stand der Wissenschaft unwahrscheinlich sein, ist aber nicht mit letzter Sicherheit ausschließbar. Auch diese denkbaren Risiken fallen unter die Aufklärungspflicht.

Der gravierendste und für den Probanden unter Umständen bedeutsamste Kreis der potentiellen schädlichen Nebenwirkungen entzieht sich aber der Kenntnis des Prüfers. Über ihn kann nicht aufgeklärt werden. Dennoch besteht eine Aufklärungspflicht auch zu diesem Punkt: der Proband ist mit aller Deutlichkeit darauf hinzuweisen, daß der Eintritt weiterer nicht bekannter Nebenwirkungen theoretisch möglich, nach dem Stand der Wissenschaft aber nicht wahrscheinlich ist.

---

1) a.a.O. S. 558; vgl. auch Giesen, O., S. 23 (1976)
Deutsch, F., Beitr. z.gr.Med. 33, 18 - 23 (1975)

9.2.1.5. Aufklärung über die Methodik

Entstehen für den Teilnehmer an einer Arzneimittelprüfung Risiken, die nicht auf der Wirkung der Substanz beruhen, sondern aus der Wahl einer besonderen Versuchsanordnung resultieren, so stellt sich die Frage, inwieweit eine Aufklärungspflicht hinsichtlich der Methodik besteht.

Hiervon sind die Maßnahmen als nicht aufklärungspflichtig abzugrenzen, die teils keine Risiken darstellen, teils ungefährliche Eingriffe in die körperliche Integrität sind, die aber mit dem Probanden vor Versuchsbeginn notwendigerweise besprochen werden müssen. So ist die Dauer des Versuchs zu fixieren, eine eventuelle Einschränkung der Beweglichkeit, welche Nahrung und Getränke zugeführt werden dürfen, wann und wie oft welche Proben abgenommen werden müssen (Blut, Urin, Funktionsprüfungen etc.) zur Erfassung der physiologischen und oder klinisch-chemischen Parameter.

Ein spezielles Risiko der Methodik liegt zunächst in der vorgeschriebenen Applikation einer intravenösen Injektion. Durch eine direkte Einwirkung des Pharmakons sind Venenschäden denkbar. Besteht für diese Nebenwirkung auf Grund der Tierversuche eine Wahrscheinlichkeit, darf und wird das Medikament zur klinischen Prüfung nicht zugelassen werden. Treten die Wirkungen völlig unerwartet ein, ist die Prüfung abzubrechen. Insofern handelt es sich um ein typisches Risiko, über das nicht aufgeklärt werden kann, weil es nicht voraussehbar war.

Ein Risiko liegt in der intravenösen Injektion besonders dann, wenn es sich um ein Mittel mit absoluter Arterienunverträglichkeit handelt. So führte ein versehentlich in die arteria cubitalis statt in die vena cubitalis injiziertes Kurznarkosemittel zu schweren, zum Teil irreparablen Schäden an den betroffen Extremitäten[1]. Dabei ist die versehentliche Punktion der Arterie in der Ellenbeuge nicht ohne weiteres ein Kunstfehler. Es liegt daher nahe, derart gravierende Versuchsfolgen unter die Aufklärungspflicht fallen zu lassen.

Dieser Annahme kann aber nicht gefolgt werden. Ist die Arterienunverträglichkeit bekannt, muß die intravenöse Applikation z.B. an den Unterarmvenen erfolgen, wo die Gefahr einer arteriellen Injektion ausgeschlossen ist. Die Punktion im Bereich der Kubitalgefäße wäre wegen dieses Risikos fehlerhaft[2]. Hinsichtlich möglicher, auch bei der Durchführung der klinischen Prüfung denkbarer Kunstfehler und der Verletzung bestehender Sorgfaltspflichten i.S. des § 276 BGB kann daher keine Aufklärungspflicht bestehen.

Typische Risiken, die auf dem konkreten Versuchsplan beruhen, könnte die Anwendung der einfachen oder doppelblinden Versuchstechnik mit Placebo-Einsatz mit sich bringen. Da es sich in dieser Prüfphase regelmäßig um gesunde Probanden handelt, unterbleibt keine eventuell notwendige therapeutische Behandlung. Eine Aufklärung entfällt somit.

---

1) BGHZ, NJW 1972, 2217

2) BGHZ, NJW 1968, 1181, Vers.R. S.280 (1968)
Vers.R. S.701 (1968)

9.2.2. Aufklärungsbefugnis

Zumindest bei der Arzneimittelprüfung am Gesunden, sicher kaum bei einer solchen am Kranken, wäre denkbar, daß die Aufklärung über die Versuchsrisiken durch einen Pharmakologen erfolgt. Diese Möglichkeit hat der Gesetzgeber zum Schutz des Probanden dadurch abgeschnitten, daß er nur einem Arzt die wirksame Aufklärung gestattet. Der Arzt allein ist kompetent, die Prüfrisiken zu übersehen und sie dem Probanden zu verdeutlichen. Auch zur Beantwortung von Fragen des Prüfungsteilnehmers, die für die Erhaltung und Sicherung seiner Gesundheit wichtig sein können, ist nach den Vorstellungen des Gesetzgebers (§ 40 Abs.1 Ziff.2) nur der Arzt berufen.

Dagegen steht es dem Leiter der Prüfung frei, ob er selbst aufklären will oder ob er diese Aufgabe einem anderen Arzt überträgt. In Betracht kommen kann der die Versuchsperson behandelnde Arzt oder, da das Gesetz hier keine Einschränkung getroffen hat, ein sonst an der Klinik beschäftigter Arzt. Es ist aber geboten, die Aufklärung einem mit dem Gesamtablauf der klinischen Prüfung vertrauten Arzt zu übertragen, da ein Aufklärungsmangel zu Lasten des Versuchsveranstalters geht.

Diese Gesetzesbestimmung ist zwingend. Jede Aufklärung durch andere Personen, auch eine sachlich richtige und erschöpfende, ist ohne Rechtswirkung. Weitere Formvorschriften hat der Gesetzgeber nicht aufgestellt. Insbesondere ist es dem Arzt überlassen, ob er schriftlich

oder mündlich aufklärt. Es empfiehlt sich allerdings schon aus Beweisgründen, den wesentlichen Inhalt der Aufklärung schriftlich festzuhalten. Andererseits wäre die Vorlage einer formulierten Aufklärung allein ebenfalls unzureichend, selbst wenn diese von einem Arzt veranlaßt worden wäre. Der Wortlaut des Gesetzes ist so auszulegen, daß der Arzt bei der Aufklärung persönlich anwesend und zu notwendigen Erläuterungen bereit sein muß.

9.2.3. Einwilligung

Unabdingbare materiell-rechtliche Voraussetzung zur Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln ist die Einwilligung dessen, der sich der Prüfung zur Verfügung stellt. Die Einwilligung wiederum kann nur auf der Grundlage und im Umfang der Aufklärung erteilt werden. Die Aufklärung ist also logische Voraussetzung und Grenze der Einwilligung.

Eine Einwilligung muß vor der Durchführung der Prüfung erteilt worden sein. Nachträgliches Einverständnis ist in jedem Falle unerheblich und macht die rechtswidrig erfolgte Prüfung nicht rechtmäßig.

9.2.3.1. Geschäftsfähigkeit

Das AMG regelt in Abs. 2 des § 40 die Erfordernisse, die an eine wirksame Einwilligungserklärung zu stellen sind. Nach der dort aufgeführten Ziff. 1 muß der Versuchsteilnehmer geschäftsfähig sein. Geschäftsfähigkeit ist als die Fähigkeit definiert, allgemein zulässige Rechtsgeschäfte selbständig und vollwirksam vornehmen zu können[1]. Es kann dahingestellt bleiben, ob die Teilnahme an einer klinischen Arzneimittelprüfung ein Rechtsgeschäft ist und daher die Geschäftsfähigkeit der Versuchspersonen grundsätzlich erforderlich sein müßte. Mindestens für die Einwilligung in ärztliche Eingriffe wird angenommen, daß Geschäftsfähigkeit dann nicht erforderlich ist, wenn der Minderjährige kurz vor der Volljährigkeit steht[2]. Unabhängig von der Rechtsnatur der Einwilligungserklärung zur Arzneimittelprüfung als Rechtsgeschäft oder, was auch denkbar ist, als Rechtshandlung, ist nach der klaren Regelung des Gesetzes die Geschäftsfähigkeit dem Grundsatz nach zur Teilnahme notwendig.

Auszuscheiden aus dem Kreis der Probanden sind sonach die Geschäftsunfähigen des § 104 BGB, ferner die beschränkt Geschäftsfähigen nach § 106 BGB (Minderjährige zwischen 7. und 18. Lebensjahr) und § 114 BGB (wegen

---

1) Palandt-Heinrichs, Einf. 2 vor § 104 BGB (1977)
2) BGHZ, Bd. 29 S.33

Geistesschwäche Entmündigte), sowie die entmündigten Volljährigen, § 1896 BGB, und die nach § 1906 BGB unter vorläufige Vormundschaft Gestellten. Diesen Personen fehlt die Geschäftsfähigkeit oder sie sind nur beschränkt geschäftsfähig. Dagegen läßt die Anordnung einer Pflegschaft die Geschäftsfähigkeit regelmäßig unberührt[1], doch ist in diesen Fällen zusätzlich die Einwilligung des Pflegers erforderlich[2].

9.2.3.2. Einsichtsfähigkeit

Eigenartig mutet es zunächst an, wenn der Gesetzgeber die Einwilligung einer geschäftsfähigen Versuchsperson davon abhängig macht, daß diese außerdem in der Lage sein muß, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen (§ 40 Abs. 2 Ziff. 1). In dem zusätzlichen Erfordernis der Einsichts- und Willensfähigkeit könnte eine Art qualifizierte Geschäftsfähigkeit gesehen werden, was aber nach geltendem Recht nicht möglich wäre. Die Eigenschaft der Geschäftsfähigkeit befähigt zur vollwirksamen Vornahme aller zulässigen Rechtsgeschäfte; eine Steigerung dieser Fähigkeit ist somit für den Rechtsverkehr weder erforderlich noch zulässig.

---

1) Palandt-Diedrichsen, Einf. 1 b vor § 1909, § 1909 Anm. 6, § 1910 Anm. 4 (1977)

2) vgl. unten unter Ziff. 10.2. S. 132 ff

Denkbar und sinnvoll wäre gewesen, für die Einwilligung nur die Einsichts- und Selbstbestimmungsfähigkeit genügen zu lassen. An diesen Kriterien mißt das Strafrecht die Wirksamkeit der Gestattung einer Rechtsgutsverletzung. Voraussetzung ist, daß dem Einwilligenden das Rechtsgut zusteht und er die Dispositionsbefugnis darüber hat[1]. Für Eingriffe in die körperliche Unversehrtheit und das Selbstbestimmungsrecht (§§ 823 ff BGB, 223 StGB) allgemein und somit im besonderen für die Teilnahme an Arzneimittelprüfungen sind beide Merkmale gegeben[2].

Demgegenüber steht ein Teil der früheren Rechtsprechung und Literatur auf dem Standpunkt, daß jede wirksame Einwilligung an das Vorliegen der Geschäftsfähigkeit geknüpft ist[3]. Eine Lockerung dieser Auffassung hat jedoch dazu geführt, daß zumindest dann ein Minderjähriger in einen ärztlichen Eingriff einwilligen kann, wenn er kurz vor der Volljährigkeit steht[4].

Für das Strafrecht wird auf die Eigenständigkeit dieses Rechtsgebiets hingewiesen und die Einwilligung dann als wirksam anerkannt, wenn die konkrete Einsichts- und Urteilsfähigkeit des Einwilligenden vorliegt[5]. Rechts-

---

1) Schönke-Schröder, Vorbem. 37 vor § 51 (1972)

2) Grenze ist dabei § 226 a StGB, Schönke-Schröder, a.a.O. (1972)

3) RGZ 48, 431; 168, 206, BGHZ 2, 159; 7, 207 NJW 1958, 905, Enneccerus,C.-Lehmann, H., Schuldrecht, S. 932 (1958)

4) BGHZ 29, 33; vgl. auch OLG Celle, MDR 1960 S.136 Soergel-Siebert, § 107 Anm. 14 (1967)

5) BGHSt 23, 1; Maurach, R., Allgemeiner Teil S.342 (197

systematisch handelt es sich nach dieser Auffassung bei der Einwilligung nicht um eine Willenserklärung, zu der Geschäftsfähigkeit erforderlich wäre, sondern um eine Rechtshandlung. Wegen der Einheitlichkeit der Rechtsordnung müsse aber die Beurteilung im bürgerlichen Recht und im Strafrecht die gleiche sein[1].

Für Eingriffe in höchstpersönliche Rechtsgüter, wie z.B. die Körperintegrität und damit auch in das allgemeine Persönlichkeitsrecht muß auch den Minderjährigen bei vorhandener Reife und Urteilsfähigkeit ein Entscheidungsrecht eingeräumt sein. Die natürliche Erfassung von Wesen und Tragweite der beabsichtigten Prüfung und die Fähigkeit zur Willensbestimmung macht die Einwilligung wirksam[2].

Wenn nun der Gesetzgeber die für das Strafrecht praktizierte Abhängigkeit der Einwilligung von der natürlichen Einsichts- und Urteilsfähigkeit auf die Situation des geschäftsfähigen Erwachsenen überträgt, so kann dies nur den Sinn einer weiteren Schutzmaßnahme haben insofern, daß der Geschäftsfähige nicht schematisch und in jeder Situation voll entscheidungsfähig zu behandeln ist, sondern auf seine konkrete Lage Rücksicht zu nehmen ist. Diese kann durch verschiedene kör-

---

1) Lencker, Th., Zschr. StW 72, 446 - 463 (1960)

2) H.M. BGHSt Bd.4 S.90, Bd.12 S.382, NJW 56 S.1107 BGHZ 29, 33, Schönke-Schröder, Anm.40 Vorbem. zu § 51 (1972); Maurach, R., Allgemeiner Teil S.342 (1971); Welzel, H., S.86; Kollrausch-Lange, Vorbem. II 3 b vor § 51 (1961); Kohlhaas, M., S.92 Lencker, Th., Zschr.StW 72, 446 - 463 (1960)

perliche oder psychische Faktoren so beeinträchtigt sein, daß die Geschäftsfähigkeit und die Willensbestimmung hinsichtlich der in Aussicht genommenen Arzneimittelprüfung getrübt ist[1]. Eine in diesem Zustand abgegebene Einwilligungserklärung wäre daher nicht wirksam.

Die praktische Handhabung der Bestimmung dürfte keine Schwierigkeiten bereiten. Der aufklärende Arzt kann, wenn keine Anhaltspunkte für das Gegenteil bestehen, von der Einsichts- und Bestimmungsfähigkeit des Probanden ohne nähere Nachprüfung ausgehen.

Im Ergebnis beruht die wirksam erklärte Einwilligung also nicht allein auf der Geschäftsfähigkeit des Probanden, sondern auf dessen natürlicher Einsichts- und Willensfähigkeit, nämlich der Fähigkeit, das Wesen und die Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen danach zu richten. Die Geschäftsfähigkeit ist unabhängig davon zusätzlich erforderlich.

---

1) Hellmann, G., NJW 1973, 1393 - 1399
Diss. Würzburg S. 67, 78 (1969)
Ritter, G., Der Nervenarzt 46, 169 - 172 (1975)

9.2.3.3. Abgabe der Einwilligungserklärung

Für die Abgabe der Einwilligungserklärung hat das Gesetz ebenfalls zum Schutze des Probanden bestimmte Einschränkungen getroffen. Da mit der Prüfung in die körperliche Integrität der Versuchsperson eingegriffen wird, erscheint es folgerichtig, daß der Träger des Rechtsgutes höchstpersönlich einwilligen muß, § 40 Abs. 2 S. 1 Ziff.2. Eine Vertretung ist somit ausgeschlossen. Dies gilt zunächst für die Arzneimittelprüfung am volljährigen und gesunden Menschen.

Nach der gleichen Bestimmung ist das Formerfordernis der Schriftlichkeit einzuhalten. Nur die schriftlich erklärte Einwilligung ist wirksam. Mündliche oder konkludente Erklärungen sind unbeachtlich[1]. Ein Verstoß gegen die Formvorschrift führt zur Nichtigkeit der erklärten Einwilligung.

Eine einschneidende Verschärfung der Prüfungsvoraussetzungen ist hiermit jedoch nicht angeordnet. In der Regel wurde schon bisher vor allem bei der Prüfung an Gesunden eine schriftliche Einwilligung eingeholt, nicht zuletzt auch aus Beweisgründen. Ob gleiches für die Situation des Patienten gilt, ist eine andere Frage.

---

1) Sander, A., Pharm.Ind. 38, 859-870 (1976)

9.2.4. Fortbestand der Einwilligung

Die Rechtmäßigkeit der Weiterführung einer bereits mit Zustimmung des Probanden begonnenen klinischen Prüfung hängt negativ davon ab, daß vom Widerruf kein Gebrauch gemacht wird. Nach § 40 Abs. 2 S. 2 ist der Widerruf jederzeit zulässig.

Nach der Wirkung des Widerrufs könnte es sich um ein Gestaltungsrecht handeln. Eine in Ausübung eines Gestaltungsrechts abgegebene Willenserklärung gestaltet die Rechtslage entsprechend dem Gestaltungsrecht um[1], z.B. die Erklärung der Anfechtung, Kündigung und Aufrechnung. Beim Widerruf wird die Recht-mäßigkeit der Arzneimittelprüfung beseitigt, also auch eine Rechtsänderung durch die Erklärung unmittelbar herbeigeführt.

Um ein Gestaltungsrecht kann es sich bei der Widerrufserklärung i.S. des § 40 Abs. 2 S. 2 nicht handeln. Zu dessen wirksamer Ausübung wäre die Geschäftsfähigkeit erforderlich, da es sich um ein Rechtsgeschäft handelt. Wie für die wirksame Einwilligungserklärung nach dem im Strafrecht herrschenden Grundsatz auf die natürliche Einsichts- und Urteilsfähigkeit abzustellen ist und die Geschäftsfähigkeit nicht erforderlich ist, so ist entsprechend für den Widerruf der natürliche und geäußerte Wille erheblich und ausreichend. Jede einschränkende Voraussetzung würde den vom Gesetz aufgestellten Grundsatz der jederzeitigen freien und beliebigen Widerrufs-

1) Palandt., O.-Heinrichs, H., vor § 104 Anm.3 d (1977)

möglichkeit unzulässig einschränken[1]. Daher wäre auch eine vertragliche Vereinbarung des Ausschlusses des Widerrufs einer einmal erklärten Einwilligung, weil gegen das Gesetz verstoßend, unwirksam. Noch weniger kann eine Buße oder eine Vertragsstrafe vereinbart werden.

Der Widerruf wirkt ec nunc, d.h. ab dem Zeitpunkt seiner Erklärung darf die Prüfung nicht weitergeführt werden. Der vorangegangene Prüfabschnitt bleibt rechtmäßig.

Im Interesse des Probanden ist die Widerrufserklärung formfrei. Sie braucht also nicht schriftlich zu erfolgen. Eine mündliche oder konkludente, durch schlüssiges Verhalten geäußerte Erklärung genügt.

---

1) Im Ergebnis ebenso Schönke-Schröder, Vorb. § 51 Anm. 41 (1972)

9.3. Sonstige Prüfungsvoraussetzungen

9.3.1. Ausschluß von verwahrten Personen

Nach einhelliger Meinung ist eine Einwilligung nur wirksam, wenn sie frei und ohne Zwang erklärt ist[1]. Diese Freiheit ist bei Strafgefangenen und sonst verwahrten Personen nicht gegeben. Es wird bei diesem Personenkrei unterstellt, daß wegen des bestehenden besonderen Gewal verhältnisses eine freie Willensentscheidung nicht möglich ist. Obwohl z.B. in den angelsächsischen Ländern z bedenkenlos Arzneimittelversuche an Gefangenen jeder Art durchgeführt wurden, hat das AMG ein klares Verbot ausgesprochen. Nach § 40 Abs. 1 Ziff. 3 ist die Prüfung an Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung verwahrt werden, generell ausgeschlossen.

---

1) Schönke-Schröder, Vorb. vor § 51 Anm. 35 b und § 223 Anm. 5 (1972)
Böth, F., NJW 1967, 1493 - 1496
Wagner, H.J., Beitr.z.ger.Med. 33, 24 - 32 (1975)
Deutsch, E., Beitr.z.ger.Med. 33, 18 - 23 (1975)
Wagner, H.J., Saarländisches Ärzteblatt 20, 281 - 283 (1967)

.3.2. Hinterlegung der Prüfungsunterlagen

ie gesamten bei der Neuentwicklung eines Arzneimittels otwendigen Prüfungen lassen sich in die analytische, harmakologisch-toxikologische und klinische Prüfung erlegen, § 22 Abs.2 Ziff.1 - 3. Diese Prüfunterlagen ind bei der Anmeldung dieses Medikaments zur Zulassung orzulegen, § 22. Obwohl bei Beginn der klinischen Prüung das Arzneimittel die beiden erwähnten Prüfstadien durchlaufen hat, sind nach § 40 Abs.1 Ziff.6 nur die Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüung zu hinterlegen.

Hinterlegungsbehörde ist die zuständige Bundesoberbehörde, also das Bundesgesundheitsamt[1]. Ausnahmen von der Hinterlegungspflicht vor Beginn der klinischen Prüfung sind nicht zulässig. Ist die Vorprüfung noch nicht in vollem Umfang durchgeführt bzw. die Weiterprüfung von der ersten klinischen Untersuchung abhängig, so müssen die Unterlagen über die bisher durchgeführten pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen hinterlegt sein.

Eine materielle Prüfungspflicht der Unterlagen ergibt sich für das Bundesgesundheitsamt nicht. Sie kann die klinische Prüfung auf Grund der hinterlegten Unterlagen weder genehmigen noch verbieten.

---

1) Bei der Prüfung von Sera und Impfstoffen ist zuständige Hinterlegungsbehörde das Paul-Ehrlich-Institut, § 77 Abs. 2

Daraus folgt, daß die Hinterlegungspflicht formelle Zwecke verfolgt. So kann die Hinterlegung einmal der Beweissicherung über die pharmakologisch-toxikologischen Versuche dienen. Außerdem hat die Bundesbehörde dadurch einen genauen Überblick über Zahl und Art der sich in der klinischen Prüfung befindlichen Arzneimittel.

10. Prüfung bei Minderjährigen

10.1. Allgemeine Prüfvoraussetzungen

In materieller Hinsicht hat der Gesetzgeber mit der grundsätzlichen Zulassung der klinischen Arzneimittelprüfung auch an Minderjährigen eine begrüßenswerte Klarheit geschaffen. Da mangels geistiger und sittlicher Reife Personen unter 7 Jahren keine wirksame Einwilligungserklärung abgeben können und bei Personen zwischen 7 - 18 Jahren die Fähigkeit nur bedingt vorhanden ist, war zwar schon bisher die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters erforderlich. Diese Einwilligung war aber in doppelter Hinsicht problematisch: einmal war sie praktisch kaum zu erlangen, da kein verantwortungsbewußter Elternteil eine Veranlassung sieht, ein gesundes Kind einer Arzneimittelprüfung zu unterziehen. Sodann erhob sich die grundsätzliche rechtliche wie ethische Frage, ob dem gesetzlichen Vertreter oder sogar dem nur bestell

ten Pfleger ein derartiges Verfügungsrecht über einen fremden gesunden Körper zustehen kann[1].

Das Arzneimittelgesetz hat unter sachlicher Einschränkung der Prüfungsmöglichkeit beim gesunden Minderjährigen dem gesetzlichen Vertreter eine wesentliche Entscheidungshilfe geboten: Geprüft werden dürfen nur Arzneimittel zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen (§ 40 Abs.4 Ziff.1). Es sind somit nur Diagnostika und Vorbeugungsmittel zugelassen.

Dadurch können vor allem Impfstoffe zum Einsatz als Vorbeugemaßnahmen geprüft werden, was gerade bei Minderjährigen von großer praktischer Bedeutung ist.

Zweitens muß die Anwendung des Arzneimittels nach wissenschaftlichen Erkenntnissen angezeigt sein, bei den Minderjährigen eine Krankheit zu erkennen oder gegen eine solche vorzubeugen (§ 40 Abs.4 Ziff.2). Das Mittel muß also bei dem Minderjährigen persönlich indiziert sein.

Schließlich darf nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft die Prüfung am Erwachsenen keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen (§ 40 Abs.2 Ziff.3). Können also Arzneimittel für die Pädiatrie an Erwachsenen ausreichend geprüft werden, ist jede Prüfung an Minderjährigen unzulässig.

---

1) Böth, F., NJW 67, 1493 - 1496

10.2. Einwilligung des gesetzlichen Vertreters

Gesetzlicher Vertreter sind bei ehelichen Kindern die Eltern, und zwar Vater und Mutter in gleicher Weise, da jeder Elternteil für die Personen- und Vermögenssorge die elterliche Gewalt in allen ihren Bestandteilen ausübt, § 1626 BGB[1]. Bei Meinungsverschiedenheiten müssen die Eltern versuchen, sich zu einigen, § 1627 BGB.

Die elterliche Gewalt und somit das Vertretungsrecht obliegt einem Elternteil allein nach Scheidung und der Übertragung durch das Vormundschaftsgericht, § 1671 BGB. Gleiches gilt im Fall des dauernd Getrenntlebens, § 1672 BGB, des Ruhens der elterlichen Gewalt eines Elternteils bei rechtlichem oder tatsächlichem Hindernis bzw. der Verwirkung, der Entziehung des Sorgerechts oder des Todes eines Elternteils, §§ 1673 - 1681 BGB.

Der gesetzliche Vertreter ist bei ehelichen und nichtehelichen Kindern ein vom Vormundschaftsgericht bestellter Vormund, wenn sie nicht unter elterlicher Gewalt stehen, also wenn z.B. beide Elternteile verstorben sind oder die Mutter die elterliche Gewalt über das nicht ehelich geborene Kind wegen eigener Minderjährigkeit nicht ausüben kann, § 1773, 1706 BGB. Ansonsten steht der Mutter allein die elterliche Gewalt über das nichteheliche Kind zu, § 1705 BGB.

---

1) Palandt-Diederichsen, § 1626 Anm. 4 (1977)

Eine Pflegschaft wird dann angeordnet, wenn die Voraussetzungen für die Anordnung eines Vormunds vorliegen, ein Vormund aber noch nicht bestellt ist, § 1909 BGB. Solange ein Minderjähriger noch unter elterlicher Gewalt steht, kann er insoweit einen Pfleger erhalten, als die Eltern in der Wahrnehmung der Personen- oder Vermögenssorge behindert sind (z.B. Gefährdung des Kindeswohls durch die Eltern, bei längerer Abwesenheit oder Krankheit der Eltern oder des noch lebenden Elternteils), §§ 1909 Abs.1, 1674, 1667 BGB.

Nach dem Gesetz muß primär der gesetzliche Vertreter oder Pfleger des Minderjährigen aufgeklärt werden, § 40 Abs.4 Ziff.4. Bezüglich der Form, des Inhalts und des Umfangs der Aufklärung gilt das Gleiche wie bei der Aufklärung des erwachsenen Probanden[1]. Da beiden Elternteilen das Personensorgerecht mit gleichen Befugnissen zusteht und die Aufklärung der Einwilligung vorausgehen muß, sind auch beide Teile von einem Arzt aufzuklären. Wo die elterliche Gewalt nur einem Elternteil zusteht, ist dieser allein zu informieren.

Die Einwilligung ist wiederum von beiden Eltern zu erklären[2]. Sie ist nur dann wirksam, wenn die Einwilligenden geschäftsfähig sind und Wesen und Tragweite der klinischen Prüfung einsehen und ihren Willen danach bestimmen können, § 40 Abs.2 Satz 1 Ziff.1. Für beide Elternteile gilt ferner, daß sie die Einwilligung selbst und schriftlich erteilen müssen. Eine Vertretung des einen durch den anderen Teil ist ausgeschlossen. Die Rechtslage ist daher im Vergleich zur Einwilligung beim Heileingriff eine andere.

---

1) vgl. oben S. 111 ff

2) Bockelmann, P., S.95 (1968)

Ein Unterschied zur Situation beim Heileingriff besteht weiter darin, daß die gesetzlichen Vertreter, also im Regelfall die Eltern, stets in die klinische Prüfung einwilligen müssen, ohne Rücksicht auf den Entwicklungsstand des Minderjährigen.

Einwilligungsberechtigt ist der Minderjährige dann selbst, wenn er Sinn und Bedeutung und Gefahren der klinischen Prüfung einsehen und seinen Willen danach bestimmen kann. Die entscheidende Frage geht dahin, wann diese Fähigkeit vorhanden ist.

Wie schon ausgeführt, bestand in der Rechtsprechung die Tendenz, die relevante Einsichts- und Willensfähigkeit von einer bestimmten Altersgrenze abhängig zu machen[1]. Demgegenüber haben Literatur und Rechtsprechung die Befugnis des Minderjährigen zur Selbstbestimmung bei ärztlichen Heileingriffen nicht an feste Altersklassen geknüpft und auf die natürliche Kritik- und Urteilsfähigkeit abgestellt, auf Grund derer der Minderjährige Bedeutung und Risiken eines Heileingriffs zu erfassen in der Lage ist[2]. Nur dann genügt die Einwilligung des Personensorgeberechtigten, wenn die Urteilsfähigkeit dem Minderjährigen mangelt oder darüber keine Klarheit zu gewinnen ist[3].

---

1) BGHS, 5, 382, = NJW 1954, 847; BGHS, 8, 357 = NJW 1956, 388

2) Trockel, H., NJW 1972, 1493 - 1497; Geilen, G., S.86 (1963); Grömig, U., NJW 1971, 233 - 235; BVerfG-E 10, 302 (309) = NJW 1960, 811

3) BGHZ NJW 1959, 811; Trockel, H., NJW 1970, 489 - 494; 1972, 1493 - 1497; Spann, W., S.128 (1962); Schulz, G., S.357 (1965); Bockelmann, P., S.55 (1968)

Feste Beurteilungskriterien für den Grad der Verstandsreife können nicht aufgestellt werden. Zu beachten ist ferner, daß es Heileingriffe unterschiedlicher Kompliziertheit und Gefahren gibt, zu deren Erfassung ein ebenfalls unterschiedlicher Intelligenzgrad vorhanden sein muß[1]. Noch verwickelter liegen die tatsächlichen Verhältnisse bei der klinischen Arzneimittelprüfung, so daß im Ergebnis nur der relativ weit entwickelte Jugendliche die nötige Verstandesreife haben dürfte. Der Arzt muß den Entwicklungsstand des Minderjährigen gewissenhaft prüfen. Irrt er über den Grad der Verstandesreife, kann ihm bei gewissenhafter Prüfung kein Vorwurf gemacht werden[2].

Bejaht der Arzt die zur Erfassung der klinischen Prüfung notwendige Verstandesreife und die Fähigkeit des Minderjährigen, seinen Willen hiernach zu bestimmen, so hat der Minderjährige ein Aufklärungsrecht mit gleichem Inhalt und gleicher Form wie sein gesetzlicher Vertreter. Ungenügend wäre daher die Aufklärung allein durch die Eltern. Seine Einwilligung muß er selbst und schriftlich erklären, § 40 Abs.4 Ziff.4 S.3.

---

1) Ähnlich Grömig, U., NJW 1971, 233 - 235
vgl. auch BVerfE 10, 302 (309)

2) Grömig, U., NJW 1971, 233 - 235
BGHSt 4, 347 (352) = NJW 1953, 1680;
Bockelmann, P., S.61 (1968); Kohlhaas, M., S.96 (1969)

10.3. Widerrufsberechtigung

Für die Ausübung des Widerrufsrechts ergeben sich keine Besonderheiten. Grundsätzlich gilt: wer einwilligungsberechtigt ist, ist auch widerrufsberechtigt. So kann der gesetzliche Vertreter wie auch der auf Grund vorhandener geistiger Reife einwilligungsberechtigte Minderjährige jederzeit die erteilte Einwilligung widerrufen, was aus der Verweisung des § 40 Abs.4 Satz 1 auf § 40 Abs.2 folgt. Allerdings hat der Widerruf jedes Einwilligungsberechtigten für sich bereits die Wirkung, daß die Prüfung nicht fortgeführt werden darf. Widerruft der Minderjährige, so ist die ausdrückliche Erlaubnis zur Versuchsfortsetzung durch den gesetzlichen Vertreter unerheblich. Sogar der Widerruf eines Elternteils ohne den anderen oder gegen dessen Willen steht der Fortsetzung der Prüfung am Minderjährigen zwingend im Wege[1)].

1) Mit dem Inkrafttreten des AMG ist somit auch die mit großem theoretischem Aufwand unternommene Abgrenzung von Humanexperiment, Heilversuch und Heileingriff gegenstandslos. Vgl. hierzu vor allem Grahlmann, S.22 ff, 55 ff und die dort zitierte Literatur.

11. Klinische Prüfung am Kranken

11.1. Pharmakologisch-ärztliche Voraussetzungen

11.1.1. Allgemeine pharmakologisch-ärztliche Voraussetzungen

Da § 41 Satz 1 auf § 40 Abs.1 - 3 verweist, gelten auch für die Prüfung am Kranken die dort aufgeführten Vorbedingungen. Folglich kann auch hier die Einteilung in pharmakologisch-ärztliche, materiell-rechtliche und sonstige Prüfvoraussetzungen vorgenommen werden.

Keiner weiteren Erwähnung bedarf, daß die Prüfung nur durch einen hierzu qualifizierten Prüfungsleiter durchgeführt werden darf, § 41 S.1, § 40 Ziff.4.

Selbstverständlich sind auch die pharmakologisch-toxikologischen Vorprüfungen sowie die Unterrichtung des Klinikers durch den für diese Vorprüfungen verantwortlichen Wissenschaftler, § 40 Ziff.5 und 7. Diese Sachlage ist bei der Prüfphase I am Patienten gegeben.

Ist jedoch die erstmalige Anwendung der Prüfsubstanz bereits am Gesunden erfolgt, so handelt es sich bei der nachfolgenden therapeutischen Prüfung um die Prüfphase II. Nicht allzu selten sind die Leiter der verschiedenen Prüfphasen aber verschiedene Personen. Folglich hätte es nahegelegen, wenn der Gesetzgeber auch hier eine Informationspflicht des Prüfungsleiters der Phase II normiert hätte. Ob diese Unterlassung auf Absicht be-

ruht oder auf einem Versehen, kann dahingestellt bleiben. Für den verantwortlichen Prüfer ist diese Information eine Selbstverständlichkeit, da er alle zur Verfügung stehenden Prüfergebnisse und Erkenntnismöglichkeiten ausnutzen muß. Die Resultate der vorangegangenen Prüfphase I sind für die Prüfphase II dabei von fundamentaler Bedeutung. Ihre Nichtberücksichtigung wäre bei dadurch entstandenen Schäden eine schwere Verletzung der Sorgfaltspflichten des Prüfungsleiters, da erst durch die Prüfung über Verträglichkeit und Pharmakokinetik etc. der Substanz beim Menschen wesentliche Aussagen für die anschließenden Prüfphasen gemacht werden können.

Auch der Prüfungsleiter einer Prüfung am Kranken steht vor der Notwendigkeit, generell die Risiken gegen den Fortschritt der Heilkunde abwägen zu müssen. Die Risiken ergeben sich für die Phase I allein aus der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung, für die Phase II und III zudem aus der vorangegangenen klinischen Prüfphase[1)].

Bereits die generelle Risikoabwägung in der Erprobung eines Pharmakons am Kranken wird jedoch dadurch entscheidend beeinflußt, daß die Krankheit mit allen ihren Symptomen und Folgen in die Bewertung mit eingeht. Je schwerer also die Krankheit und je aussichtsloser die bisherige Therapie ist, ein umso größeres Risiko kann

---

1) vgl. oben Ziff. 9.1.5.1. S. 100 ff

eingegangen werden und eine umso größere Bedeutung hat das Arzneimittel für die Heilkunde im Fall der Wirksamkeit. Der Prüfungsleiter entscheidet eigenverantwortlich ausschließlich nach ärztlich-ethischen Gesichtspunkten. Dabei sind ohne weiteres divergierende Entscheidungen möglich, so daß der eine Prüfer eine Prüfung durchführt, der andere sie ablehnt.

Die konkrete oder individuelle Risikoabwägung[1)] des § 40 Abs.1 Ziff.1, § 41 S.1 beantwortet die Frage, ob die Prüfrisiken beim einzelnen Patienten im Hinblick auf die therapeutische Bedeutung des Heilmittels ärztlich vertretbar sind. Bei vorhandenen weiteren Krankheiten kann eine Nebenwirkung zu ungünstigeren Folgen führen als sie ohne diese eintreten würden. Der Allgemeinzustand eines Patienten kann so verfallen sein, daß bereits die mit der Prüfung verbundenen Manipulationen unzumutbar sind. Bei Verwendung von Placebos muß die Verfassung des Patienten schließlich so stabil sein, daß die vorübergehende Scheinbehandlung ärztlich vertretbar ist. Entscheidend ist aber die Schwere der Krankheit, mit der proportional grundsätzlich auch das vertretbare Risiko zunimmt.

Beide Risikoprüfungen laufen permanent während der gesamten Dauer der Prüfung (vgl. Wortlaut des § 40 S.1 "wenn und solange"). Wenn z.B. bei intravenöser Anwendung Anhaltspunkte für Venenschäden vorliegen und ein Patient tatsächlich über Venenschmerzen klagt, so dürfte die individuelle Risikoabwägung dazu führen, daß bei

---

1) vgl. unten Ziff. 11.1.2.1. S. 140 ff

diesem Patienten die Prüfung abgebrochen wird; auf Grund der anschließend vollzogenen generellen Risikoabwägung ist die Prüfung bei allen übrigen Patienten zu beenden.

11.1.2. Spezielle pharmakologisch-ärztliche Voraussetzungen

11.1.2.1. Krankheitsbezogene Prüfung

Eine grundsätzliche Voraussetzung für die klinische Arzneimittelprüfung am Kranken ist in § 41 Ziff.1 aufgestellt. Diese Bestimmung verlangt, daß die Anwendung der Prüfsubstanz nach den "Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern". Daraus folgt, daß das Arzneimittel für die Lage des Patienten indiziert sein muß: Es muß sowohl gegen die konkrete Krankheit gerichtet sein wie auch den individuellen Krankheitsverlauf beeinflussen[1].

Eine wörtliche Auslegung dieser Bestimmungen könnte dazu führen, die Prüfung nur zuzulassen, wenn das Mittel zur Heilung angezeigt ist. Ein Medikament kann aber logischerweise nur dann indiziert sein, wenn dessen Wirksamkeit bekannt ist. Daran fehlt es aber bei Arzneimitteln, deren Erst- und Früherprobung noch bevorsteht.

---

1) Sander, A., Pharm.Ind. 38,859 - 890 (1976)

Zudem muß der therapeutische Dosisbereich erst noch ermittelt werden, der niemals aus den Tierversuchen ableitbar ist. Daß die erstmalige Anwendung am Gesunden nicht immer durchführbar ist und zudem auch nach der Prüfung an diesem der Bereich der therapeutischen Wirksamkeit unklar bleibt, wurde schon ausgeführt.

Neben dem Verbot der Erst- und Früherprobung hätte eine wörtliche Anwendung des § 41 Ziff.1 schließlich zur Folge, daß jeder Placeboeinsatz unzulässig wäre. Die Verwendung eines Leerpraeparats ist ja die absichtliche Nichtbehandlung der bestehenden Krankheit.

Ein so weitreichendes Ergebnis ist jedoch weder aus dem Wortlaut noch aus dem Sinn des Gesetzes abzuleiten.

Ausgangspunkt einer derartigen Fehlinterpretation ist der Begriff "angezeigt, um ...". Im ärztlichen Sprachgebrauch sind bei bestimmten Krankheiten bestimmte therapeutische Maßnahmen "angezeigt" oder "indiziert". Eine therapeutisch indizierte Maßnahme ist ein in Voraussetzung, Durchführung und Wirkung bekannter und definierter ärztlicher Eingriff, dem nach der Erfahrung oder der Statistik mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Chancenübergewicht zukommt[1]. Im Fall der Pharmakotherapie kommt eine in ihren chemischen Bestandteilen geklärte und in ihrer Wirksamkeit erprobte Substanz zum Einsatz. Ihre klinische Prüfung durchzuführen oder ge-

---

1) Vgl. hierzu auch Grahlmann S.6, 10 u. 46 ff (1977)

setzlich zu regeln wäre daher objektiv sinnwidrig. Ein sinnwidriges Ergebnis kann aber auch vom Gesetzgeber nicht gewollt sein.

Der Begriff "angezeigt" ist daher im Sinne von "bezweckt ist", "dazu führt" oder "wahrscheinlich macht" zu verstehen. Nur wenn und soweit auf Grund der praeklinischen Versuche Anhaltspunkte dazu vorhanden sind, daß das Mittel das Leben des Kranken rettet, seine Gesundheit wiederherstellt oder sein Leiden erleichtert, kann die klinische Prüfung an ihm selbst gestattet sein. Andererseits können nach den Vorprüfungen eben nur Anhaltspunkte und nicht mehr bestehen, die zur Annahme einer therapeutischen Wirksamkeit führen.

Für diese Auslegung der Indikation im "untechnischen" Sinne spricht auch die Tatsache, daß der Gesetzgeber diesen Begriff auch in § 40 Abs.4 Ziff.2 verwendet hat. Dort ist für die Prüfung von Arzneimitteln am gesunden Minderjährigen erforderlich, daß das Mittel "angezeigt" ist, um den Minderjährigen vor Krankheiten zu schützen. Da es sich um die erstmalige Erprobung am Menschen handelt, muß zumindest hier der Gesetzgeber voraussetzen, daß eine therapeutische Wirksamkeit nicht erprobt ist. Im gleichen Sinne hat er den Begriff auch in § 41 Ziff.1 benutzt.

Aus der Gesetzessystematik, nach der sich § 41 ausschließlich mit der Prüfung am Kranken befaßt, ergibt sich, daß mit den einschränkenden Prüfvoraussetzungen der Bestimmung der Prüfsubstanz gegen die konkrete

Krankheit des Patienten und deren "Indikation" vom Gesetzgeber allein die krankheitsbezogene Prüfung erlaubt worden ist. Eine Arzneimittelprüfung am kranken Menschen ist sonach nur zulässig, wenn für ihn in seiner Lage ein Vorteil verbunden ist. Der Grad der Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit, mit der ein solcher vorausgesagt werden kann, wächst mit der Kenntnis über die therapeutische Wirksamkeit der Substanz. Er ist vor der Phase I geringer als in Phase III. Da aber nach den jeweils vorangegangenen Prüfungen ein therapeutischer Effekt mindestens wahrscheinlich ist und später immer deutlicher wird, ist auch die Arzneimittelprüfung gleichzeitig Therapie am konkret kranken Menschen.

Daraus folgt zwingend, daß mit dieser Regelung alle Prüfungen ausgeschlossen sind, denen der Bezug zur konkreten Lage des Patienten fehlt. Ein derartiges Experiment am Kranken ist nicht zulässig, obwohl die Notwendigkeit hierzu zum Zweck des wissenschaftlichen Fortschritts mindestens denkbar wäre.

Fraglich ist, ob die therapeutische Zielrichtung der Prüfung nur für den Teil der Patienten bejaht werden kann, bei denen die Prüfsubstanz verabreicht wird, nicht jedoch bei den mit einem Leerpraeparat Behandelten.

Wie oben schon[1)] ausgeführt wurde, ist die Verwendung von Placebos nach dem heutigen Stand der Wissenschaft ein wesentlicher und unverzichtbarer Bestandteil

---

1) Ziff. 4.5.6.2., S.50 ff und Ziff. 4.5.6.4., S.56 ff

der klinischen Arzneimittelprüfung. Die Verwendung findet jedoch dort eine unüberschreitbare Grenze, wo eine bewährte Therapie gegen eine gefährliche Krankheit existiert. Zwar ist der Ansicht zuzustimmen, daß der Gesetzgeber sinnvollerweise die Zulässigkeit des Einsatzes von Placebos hätte klarstellen sollen[1]. Andererseits stellt der Gesetzgeber an Ziel, Zweck und Ergebnisse von Arzneimittelprüfungen Anforderungen, die ohne die Anwendung der aufgezeigten Prüfmethoden nicht erreichbar sind. Daraus ergibt sich der Schluß, daß die Verabreichung von Leerpraeparaten zu Prüfungszwecken grundsätzlich zulässig ist[2].

Gestützt wird dieses Ergebnis durch die Tatsache, daß auch die Kontrollgruppe "behandelt" wird. Diese Behandlung besteht nur vordergründig in der Einnahme von pharmakologisch nicht wirksamen Substanzen. Die effektive Behandlung besteht einmal in der Weiterführung sonstiger therapeutischer Maßnahmen wie Diät, Gymnastik, Bettruhe etc. sowie vor allem in einer intensiven Überwachung mit dem Ziel, jede Veränderung der Lage des Patienten, vor allem eine Verschlechterung, sofort zu erfassen und die notwendigen Folgerungen zu ziehen. Gerade diese durch die Prüfung erforderliche und ausgeübte Dauerkontrolle des Patienten stellt für diesen einen verlässlichen Sicherheitsfaktor dar, der die Ver-

---

1) Vgl. Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie, Pharm.Ind. 38, 240-245 (1976)

2) Ebenso Lewandowski, G., Arzneimittelforschung 26, 1022 - 1024 (1976); Sander, A., Pharm.Ind. 38, 859 - 870 (1976)

wendung von Placebos nahezu völlig in den Hintergrund treten lassen kann[1)], nicht zuletzt deshalb, weil die Anwendung von Placebos ihrerseits wieder Veranlassung gibt, mögliche Gefahren durch besondere Gestaltung der Versuchsanordnung zu begegnen.

11.1.2.2. Methodik

Eine der wichtigsten und zugleich schwierigsten Aufgaben des Leiters der klinischen Prüfung besteht in der Festlegung der Methodik. Hier prallen der Auftrag des Arztes, den Patienten zu heilen und Schmerzen zu lindern, und die Forderung des Wissenschaftlers nach experimentell-exakter "Versuchs"-Durchführung bisweilen nahezu unvereinbar aufeinander. Sind schließlich noch die vom Gesetz und den Rechten des Patienten gezogenen Grenzen zu berücksichtigen, ergibt sich ein unter Umständen unerfüllbarer Forderungskatalog.

---

1) Weber, E., Arzneimittelforschung 38, 146-150 (1976)
Schmidt, W., Münch.med.Wschr. 112, 1549-1555 (1970)
Kohlhaas, M.,Münch.med.Wschr. 106, 1281-1286 (1964)
Aschenbrenner, R., Münch.med.Wschr. 115, 741-746 (1973)
Uhlenbrunck, W., Med.Klinik 69, 445-448 (1974)
Heite, H.J., in Trummert 45 - 63 (1963)

Entscheidungsgrundlage sind, wie bei allen Maßnahmen der klinischen Prüfung an Gesunden oder Kranken, ärztlich-ethische Normen. Für die Standesethik enthalten insbesondere die Berufsordnungen der Ärzte einschlägige Vorschriften[1]. Speziell die Arzt-Patientenbeziehung wird als wesentlich von standesethischen Grundsätzen gestaltet angesehen[2]. Die sittliche Beziehung prägt entscheidend das Verhältnis des Arztes zum Patienten[3] und das besondere Vertrauen des Patienten, daß der Arzt seinen Heilauftrag gewissenhaft wahrnimmt.

Unter Beachtung dieser verpflichtenden Regeln[4] wird der Leiter der klinischen Prüfungen seine Entscheidungen zu treffen haben. Dies beginnt bei der individuellen Risiko- und Vertretbarkeitsprüfung und endet beispielsweise bei der Bestimmung der Zahl und Art der Messungen und Kontrollen, die für den Patienten tragbar und zumutbar sind.

Unter Abwägung des konkreten Zustandes des Patienten, der mit der Prüfung verbundenen Gefahren sowie der gegen eventuelle Nebenwirkungen zu treffenden Vorkehrungen entsprechen auch die einfach- und doppelblinden Versuchstechniken den Regeln der ärztlichen Standesethik[5]. Die Vielzahl der in den letzten Jahren durchgeführten

---

1) Vgl. die Übersicht über die Berufsordnung in den Ländern bei Schulz, G., S.149 ff (1965)

2) Spann, W., S.16 ff u. 215 ff (1962)
Schmidt, E., in Ponsold, Lehrb.d.ger.Med. 2. Aufl. S.1 ff (1957)

3) Schmidt, E., a.a.O.
Göppinger, H., Arzt u. Recht 1966, 7 ff

4) Vgl. Bockelmann, P., NJW 1971, 1060

5) AA. grundsätzlich Kienle, G. (1974)

Prüfungen beweist, daß nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft auf diese Prüfmethoden nicht verzichtet werden kann. Andere Methoden zur Ermittlung von überwiegend subjektiv feststellbaren Arzneimittelwirkungen stehen erst am Beginn ihrer Entwicklung[1]. Auf Einzelfragen wird bei der Behandlung der Aufklärungspflicht eingegangen.

---

1) So wird in einer Prüfstudie von Helmchen, H. und Müller-Oerlinghausen, B. über Psychopharmaka auf den Einsatz von Fernsehaufnahmen verwiesen: Arzneimittelforschung 24, 976 - 980 (1974). Fleischauer, B. u.a. berichten in Arzneimittelforschung 23, 1808 - 1813 (1973) über die erste klinische Prüfung des Antidepressivum Mianserin im offenen Versuch.

11.2. Materiell-rechtliche Voraussetzungen

11.2.1. Aufklärung

Entgegen der herrschenden Meinung der Literatur[1] wertet die Rechtsprechung[2] den therapeutischen Eingriff immer noch tatbestandsmäßig als Körperverletzung. Da die klinische Prüfung am Kranken zugleich eine therapeutische Maßnahme darstellt, könnte diese Frage auch hier auftauchen. Eine Stellungnahme hierzu erübrigt sich aber deshalb, weil nur die Voraussetzungen einer klinischen Prüfung, nicht aber die Rechtsfolgen einer unzulässig durchgeführten Prüfung zur Diskussion stehen.

Zu differenzieren ist die zur Ausübung des Selbstbestimmungsrechts zu gewährende Aufklärung und die Aufklärungspflicht, die sich aus Vertrag oder einer Garantiestellung des Arztes ergibt. Auf Grund des Selbstbestimmungsrechts entscheidet der Patient, ob er eine ärztliche Maßnahme zulassen will oder nicht. Die Auf-

---

1) Es wird differenziert zwischen gelungenem und mißlungenem Heileingriff. Körperverletzung wird nur bei mißlungenem Eingriff angenommen von Bockelmann, P. JZ 1962, 525 - 529; Maurach, R., BT S.78 (1959); Hirsch, J., Leipziger Komm. § 223 Anm. II, 17 (1974) Weitnauer, H., in Erman-Westermann Anhang zu § 12 Rdnr. 57 (1975).
Auch für den mißlungenen aber lege artis durchgeführten Eingriff wird tatbestandsmäßige Körperverletzung verneint: Schröder, H., NJW 1961, 951 - 955; Schönke-Schröder, § 223 Nr.10 (1972); Kohlrausch-Lange, R., Anm.III zu § 223 (1961); Schmidt, E., in Ponsold S.37 (1957); Welzel, H., S.278 (1969); Hollmann, A., NJW 1973, 1393 - 1399; Laufs, A., Vers.R. 1972, 1 ff, NJW 1974, 2025-2030; Wilts, H. u. Kleinewefers, H., 25 - 69 (1971)

2) RGSt 25, 375; 38, 34 ständige Rechtsprechung, so auch RGZ 68, 431; BGHZ 29, 33; BGHSt 11, 111; 16, 309; NJW 56, 1106; 71, 1887

klärungspflicht aus Vertrag oder Garantiestellung verpflichtet den Arzt, durch notfalls eindringlichen Hinweis und Aufbietung aller Energie und Überzeugungskraft den Patienten zu einem Verhalten zu veranlassen, durch das sonst unabwendbarer Schaden vermieden wird[1]. Diese Art der Aufklärungspflicht ist von der weiteren Erörterung ausgeschlossen.

11.2.2. Umfang der Aufklärungspflicht

11.2.2.1. Wesen und Bedeutung der klinischen Prüfung

Auch bei der Prüfung am Patienten erstreckt sich die Aufklärungspflicht auf die gleichen Sachverhaltselemente, wie sie für die Prüfung am Gesunden verlangt sind: Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung. Anknüpfend an die dort getroffene Auslegung der Begriffe sind auch hier Wesen und Bedeutung von der Tragweite der Prüfung abzugrenzen. Daher müssen die Tatsache der Arzneimittelprüfung, die Art und der Umfang der damit verbundenen Manipulationen und die zunächst allgemein zu erwartende Auswirkung auf den Krankheitsverlauf (im Sinne der Bedeutung für den Patienten) dargestellt werden. Zur Prüfung als solcher wäre daher zu sagen, daß ein neues Arzneimittel probeweise mit bestimmter, wahrscheinlich besserer Wirkung als bisher verwendete ein-

1) BGHZ, NJW 70, 511
Geilen, G., Rechtsfragen S.18 (1971)

gesetzt wird, und daß daher eine bestimmte Zahl von Messungen und Proben nötig sind und daß schließlich der Krankheitszustand nach bisheriger Erfahrung gebessert oder, wenn noch keine klinischen Anhaltspunkte vorliegen, vermutlich gebessert, eventuell aber auch nicht beeinflußt wird. Letzterer Hinweis ist geboten bei der erstmaligen Anwendung einer Prüfsubstanz am Menschen, da die therapeutische Wirksamkeit ungewiß und der experimentelle Charakter der therapeutischen Maßnahme ausgeprägter als bei späteren Prüfstudien ist. Eine Aufklärung, die diese Fakten in einer dem Patienten verständlichen Form umreißt, entspricht bei der Verdeutlichung des Wesens der klinischen Arzneimittelprüfung den vom BGHZ im Urteil vom 12.2.74[1] entwickelten Grundsätzen, wonach das Wesentliche mitzuteilen ist und der Patient "im großen und ganzen" darüber unterrichtet werden soll, was mit ihm passiert[2].

---

1) NJW 1974, 1422; ferner NJW 1959, 811; NJW 1959, 814; NJW 1971, 1887;
Geilen, G., S.23 (1971); Einwilligung u. Aufklärungspflicht S. 85, 136, 139 (1963)
Engisch, K., Einwilligung u. Aufklärungspflicht S.27 f
(1970); Bockelmann, P., S.59 (1968)
Kleinewefers, H., Vers.R. 62, 197 - 205

2) Insofern ist auch ein etwaiges Abweichen vom Behandlungsauftrag des Patienten zugestanden,
Fiebig, U., NJW 1974, 592 - 593

11.2.2.2. Tragweite der klinischen Prüfung

Die zutreffende Abgrenzung der Aufklärungspflicht über die mit der klinischen Prüfung verbundenen Gefahren und somit über deren Tragweite erfordert die Feststellung, wie weit beim therapeutischen Eingriff grundsätzlich über Risiken aufzuklären ist, sodann die Untersuchung, ob durch die besondere Situation der Arzneimittelprüfung eine modifizierte Aufklärungspflicht gegeben ist.

Ungeachtet der psychologischen Auswirkungen wurde zunächst grundsätzlich eine Vollinformation über Diagnose und Therapie verlangt[1]. Eine dadurch verursachte Verschlechterung des Allgemeinbefindens galt als ein in Kauf zu nehmender unvermeidlicher Nachteil. Die Häufigkeit der Knochenbrüche bei der Elektroschockbehandlung von durchschnittlich 7 % wurde als aufklärungspflichtige Komplikation angesehen.

Im sog. Strahlenurteil[2] wurde die Mitteilung der Häufigkeit und Schwere der Komplikationen gefordert einschließlich der Offenbarung der Krebsdiagnose, sofern dies zur Mobilisierung des Heilungswillens nötig ist. Die Komplikationshäufigkeit betrug 5 - 6 %[3]. In diesem wie im sog. Myomurteil[4] ließ die Rechtsprechung den Einwand der wegen der Gefährdung der Patienten absichtlich unterbliebenen Aufklärung nicht gelten.

---

1) BGHZ, NJW 1956, 1106, 1. Elektroschockurteil praktisch bestätigt durch BGHZ, NJW 1959, 811, 2. Elektroschockurteil

2) BGHZ, NJW 1959, 814

3) BGHZ 29, 182

4) BGHSt 11, 111

Nicht von der Aufklärungspflicht erfaßt werden Einzelheiten, sowie Detailfragen, für die medizinisches Fachwissen notwendig ist[1].

Neben der weniger komplexen Aufklärung über das Wesen eines beabsichtigten ärztlichen Eingriffs (Behandlungseinwilligung) ist die problematische Motivationsaufklärung zu unterscheiden[2], die Notwendigkeit, Aussichten und Risiken der Heilmaßnahme zum Gegenstand hat. Hier ist abzuwägen zwischen Dringlichkeit, Heilungschance und Komplikationsgefahr unter notwendiger Einbeziehung von Diagnose und Prognose. Eine gewisse Unsicherheit zeigt sich bereits darin, daß "mögliche", "häufige", "wahrscheinliche" oder "nicht ganz seltene" Schäden als aufklärungspflichtig angesehen werden, nicht dagegen "hin und wieder auftretende", außerordentlich seltene" oder "entfernt seltene"[3]. Auch der herangezogene Gefahrenbegriff führte nicht zu einer klaren Abgrenzungsmöglichkeit, da über typische und mit bestimmter Häufigkeit eintretende Gefahren ebenso aufzuklären war, wie über bei einem konkreten Eingriff spezifische Risiken.

---

1) BGHZ, NJW 1959, 814; NJW 1961, 269; NJW 1965, 2006
BGHZ 28, 46, 53, 58; 28, 176, 181

2) Geilen, G., Rechtsfragen S. 25 (1971)

3) Zitiert bei Geilen, G., Rechtsfragen S.34 (1971)

Einen brauchbaren Ansatzpunkt entwickelte schließlich der BGH im Urteil vom 16.10.1962[1], in dem er möglicherweise eintretende Folgen, Größe und Gefahr ihres Eintritts abwägt mit den Folgen, die bei den Patienten eintreten, wenn die Behandlung unterbleibt. So entfällt eine Aufklärungspflicht für Gefahren, die so wenig wahrscheinlich sind, daß sie bei einem verständigen Menschen in der Lage des Patienten nicht ernsthaft zur Einwilligung in die Behandlung ins Gewicht fallen. Dasselbe gilt für die ungünstigen Nebenwirkungen im Hinblick auf die Folgen eines Unterbleibens von therapeutischen Maßnahmen. Daraus resultiert der allgemeine Satz, daß mit zunehmender Dringlichkeit der Indikation eines Eingriffs sich die Aufklärungspflicht lockert[2].

Streitpunkt wird allerdings wiederum die Frage nach dem "verständigen Patienten" und dessen mutmaßlicher Willensbildung sein, indem der Jurist auf die Selbstbestimmung, der Mediziner gemäß seinem Heilauftrag auf eine Willensbildung im Sinne der medizinischen Indikation abstellen wird[3]. Die Relation von Indikation und Schär-

---

1) NJW 1963, 393

2) Laufs., A., NJW 1974, 2025 - 2030; Geilen, G., Rechtsfragen S.36 (1971); Bockelmann, P., S.59 (1968) BGHZ 29, 181; BGHSt 12, 379, 382; Vers.R. 1968, 558

3) Insofern wurde abweichend vom Standpunkt der Rechtsprechung besonders von ärztlicher Seite, teilweise unterstützt von der jur. Literatur, die Aufklärungspflicht durch die medizinische Indikation begrenzt: z.B. Hellmann, S.44; Geilen, G., S.27; Hollmann, A., NJW 1973, 1393 - 1399; Schmidt, E.: Empfiehlt es sich, daß der Gesetzgeber die Fragen der ärztlichen Aufklärungspflicht regelt? (1962); Laufs, A., NJW 1974, 2025 - 2030; Engisch, K., Heileingriff 7 - 43 (1970); Hallermann, W., Aufklärungspflicht aus medizinischer Sicht 45 - 74 (1970)

fe der Aufklärungspflicht ist jedoch im Ergebnis eine brauchbare Formel. So wurde zutreffend bei nicht akut indizierten Eingriffen eine Komplikationsrate von 1 %[1] bzw. 0,5 %[2] als aufklärungserheblich beurteilt. Für die klinische Prüfung werden sich daraus gewisse Konsequenzen ergeben.

Während bei chirurgischen Eingriffen und bei der Pharmakotherapie mit eingeführten Arzneimitteln zur Ermittlung der Komplikationsrate auf einen mehr oder weniger langen Zeitraum der Vergangenheit zurückgegriffen werden kann, gibt es für Risiken einer noch in der Erprobung befindlichen Substanz keinen Erfahrungssatz. Statistische Werte können unter diesen Voraussetzungen als aufklärungsrelevante Umstände nicht herangezogen werden.

Gleiches wie für die Häufigkeit einer Nebenwirkung gilt für die Art der Nebenwirkungen überhaupt. Sie können durch die klinische Prüfung generell nicht ausgeschlossen werden. Erst bei breitester Anwendung eines Mittels in der Größenordnung von 100 000 bis 1 Million Behandlungsfällen können seltenere negative Effekte manifest werden[3]. Ein wissenschaftlicher Beweis, daß Nebenwirkungen ausgeschlossen sind, ist unmöglich[4]. Folglich entfällt auch insoweit die Möglichkeit einer Risiko-Aufklärung.

---

1) OLG Frankfurt, NJW 1973, 1415; vgl. auch BGHZ, NJW 1974, 1422 - 1423

2) OLG Stuttgart, NJW 1973, 560

3) Kopf,R., Pharma-Dialog 15, 3 - 21 (1972)

4) van Eimeren, W. u. K. Überla, Pharma-Dialog 36, 3 - 17 (1975)

Umgekehrt ergibt sich bei der klinischen Prüfung nicht ohne weiteres aus der Indikation eine Einschränkung der Aufklärungspflicht. Wenn über einen therapeutischen Eingriff und dessen Nebenfolgen dann praktisch kaum aufgeklärt werden braucht, wenn bei verständiger Betrachtung kaum noch ein Entschließungsspielraum besteht, so dann nur, weil die Heilmaßnahme indiziert und damit deren Anwendungsform und Auswirkungen bekannt und erprobt sind. Da diese Voraussetzungen beim Arzneimittel in der klinischen Prüfung nicht gegeben sind, reduziert sich auch die Aufklärungspflicht im allgemeinen nicht.

Zu klären ist, welche Schäden und Nebenwirkungen, die durch die Erprobung hervorgerufen werden und mit deren Eintritt nach den bisher gemachten Erfahrungen zu rechnen ist, überhaupt aufklärungsrelevant sind. Mit Sicherheit sind Nebenwirkungen als irrelevant einzustufen, die einmal nur in der leichten Störung der Körperfunktionen bestehen, z.B. flüchtige Magen-Darmbeschwerden. Auch die vielfachen psychischen Störungen, wie Müdigkeit und Unlustgefühle könn-en nicht als erheblich eingestuft werden. Es handelt sich um prüfungsimmanente Symptome, um vorübergehende Beeinträchtigungen, die in der Regel mit dem Absetzen der Prüfsubstanz oder kurz danach verschwinden. Aufzuklären wäre daher über Wirkungen, die entweder während der Einnahme oder danach zu einem über den Grad einer körperlichen oder seelischen Unannehmlichkeit hinausgehenden eigenen Krankheits- und Beschwerdebild führen oder eine dauernde,

wenn auch nur feingradige Störung der Körperfunktionen verursachen, sofern unter einer solchen Risikolage überhaupt eine klinische Erprobung zu verantworten ist[1].

Hinsichtlich der Kalkulierbarkeit von toxischen Effekten und Nebenwirkungen läßt sich folgende Einteilung treffen:

1. Auf Grund der Tierversuche allein oder zusätzlich auf Grund der Erprobung am Gesunden sind bei der Erprobung am Kranken bestimmte toxische Effekte oder Nebenwirkungen entweder sicher oder mit hohem Grad wahrscheinlich.

2. Nach den Voruntersuchungen steht fest, daß bestimmte schädliche Wirkungen theoretisch möglich sind, aber nach dem konkreten Wirkungsverlauf nicht eintreten dürfen. Zu ihrer Verhinderung sind daher alle denkbaren Vorkehrungen zu treffen.

3. Schließlich sind bisher noch nicht bekannte Wirkungszusammenhänge und sonstige atypische Ursachenverkettungen denkbar, für die aber kein konkreter Anhaltspunkt besteht[2].

---

1) Unter dem Gesichtspunkt des Risikos von Arzneimittelprüfungen sei die Zusammenstellung von W. Schmidt in Klin. Arzneimittelprüfung 1975 S. 57 erwähnt, wonach die Prüfung von 257 neuen Einzelsubstanzen und 203 Kombinationspraeparaten an ca. 200 000 Patienten innerhalb von 23 Jahren weder ein Todesfall noch eine Dauerschädigung eingetreten ist.

2) Richter u. Kenne, S. 558 (1972)
Deutsch, E., Beitr.z.Ger.Med. 33, 18 - 23 (1975)

Nach Ziff. 1 ist grundsätzlich ohne Vorbehalt aufzuklären. Dieser Forderung kann schon deshalb in der Regel ohne Schwierigkeit gefolgt werden, weil die ärztlich vertretbaren Nebenwirkungen nicht so erheblich sein dürften, daß eine Aufklärung den Patienten von der Teilnahme an der Prüfung abhalten wird. Anders verhält es sich meist bei der Prüfung von Substanzen gegen bisher pharmako-therapeutisch nicht oder nur schwer heilbare Krankheiten. Hier kommt die von der Rechtsprechung entwickelte "Indikationslehre"[1] zum Tragen. Da stark wirkende Substanzen leider meist von starken Nebenwirkungen begleitet sind, reduziert sich hier die Aufklärungspflicht in dem Maße, als ein vernünftiger Patient in seiner Lage die Nebenwirkungen gegen die Heilungschance in Kauf nimmt.

Die Aufklärung zum Punkt der Ziff. 2 ist beim nicht bedrohlich Erkrankten stets zu erteilen. Ergibt sich aber aus der konkreten Indikation eine Einschränkung der Aufklärungspflicht hinsichtlich der wahrscheinlichen Risiken, so sind die nicht wahrscheinlich eintretenden Gefahren erst recht nicht aufklärungspflichtig.

In der gleichen Situation entfällt eine Hinweispflicht zu Ziff. 3. Dagegen muß beim ungefährdeten Patienten auf diese Möglichkeit hingewiesen werden. Gerade das Risiko unbekannter Nebenwirkungen kennzeichnet die klinische Prüfung, worüber jeder Teilnehmer klar und eindeu-

---

1) BGHZ 29, 181; BGHSt 12, 379
Vers.R 1968, 558; Laufs, A., NJW 1974, 2026
Bockelmann, P., S.59 (1968)

tig zu belehren ist und das unabdingbar zur "Tragweite" der Erprobung gehört[1].

11.2.2.3. Methodik

Bei den gegenwärtig gebräuchlichen Prüftechniken der einfach und doppelblinden Methode mit Placebo-Einsatz[2] erhebt sich die Frage nach der Aufklärungspflicht einmal hinsichtlich der konkret gewählten Methode und zum anderen hinsichtlich der Verabreichung von Leerpraeparaten.

Die Prüfmethodik könnte dann aufklärungsrelevant sein, wenn sich speziell aus ihr ein Risiko für den Patienten ergibt. Vor, während und gegebenenfalls auch nach der klinischen Prüfung steht der Patient unter genauer ärztlicher Kontrolle. Es werden Vor- und Nachuntersuchungen durchgeführt, die Parameter werden laufend gemessen, sämtliche Veränderungen werden kontinuierlich festgehalten. Es leuchtet ein, daß diese Kontrollen von der angewendeten Prüfmethode - dem offenen, einfach-blinden oder doppelblinden Verfahren - nicht beeinflußt werden.

---

1) Es liegt daher nicht im Ermessen des "Experten", ob und inwieweit der Patient aufgeklärt wird und an ihm Versuche vorgenommen werden, wie G. Kienle befürchtet, S. 23 ff.

2) Vgl. oben Ziff. 4.5.6.3. ff, S. 55 ff

Die Methodik kann sich aber dadurch auf den Patienten auswirken, daß ein pharmakologisch unwirksames Praeparat eingesetzt und sonach eine Scheintherapie betrieben wird. Sollte durch die Placebogabe der Krankheitszustand aufrechterhalten worden sein, liegt die Gefahr der Körperverletzung nahe[1]. Andererseits kann auch keine Vollaufklärung, wie Kienle es fordert[2], durchgeführt werden, da dann die Versuchsmethode hinfällig wird.

Es ist folgende Unterscheidung zu treffen:
Wird ein Pharmakon an Patienten geprüft, die an einer schweren Krankheit leiden, gegen die es eine bewährte Therapie gibt[3] (Tb - Tuberculostatica) oder gegen die es zwar eine bewährte aber noch nicht eine endgültig wirksame Therapie gibt (Cytostatica bei Tumoren), so kann schon aus ethischen Grundsätzen nur gegen diese Substanzen geprüft werden. Deren Ersatz durch Leerpraeparate ist indiskutabel. Das Placeboproblem besteht in diesem Fall also nicht.

Handelt es sich dagegen um Krankheiten, die chronisch oder auch akut verlaufen, aber in der Regel ohne Gefährdung des Patienten, so resultiert auch aus der Placebogabe keine unmittelbare Gefahr. So kann bei bestimmten Erkrankungen die Therapie ohne Schaden hinausgeschoben, unterbrochen oder sonst variiert werden. Entscheidend ist dabei weiter, daß nicht einfach eine

---

1) Kohlhaas, M., S.102 (1969)
2) a.a.O.
3) Z.B. die Tuberculostatica gegen die Tuberkulose

Phase der "Nichtbehandlung" eingeschoben wird, sondern daß auch die Placebogabe mit pharmakologischen Wirkungen ausgestattet ist. So werden z.B. Kopfschmerzen bis über 60 %, Magen-Darmstörungen bis knapp 60 %, Rheuma zu etwa 50 %, Erkältungen zu 45 % und Angina pectoris bis zu rund 20 % durch Placebos beeinflußt[1]. In diesen Fällen ist also die Prüfung gegen ein Leerpraeparat methodisch-ethisch unbedenklich[2]. Rechtlich kann aber auf die Aufklärung insoweit nicht verzichtet werden, als generell auf den Einsatz von Leerpraeparaten hingewiesen wird. Diese Notwendigkeit ergibt sich daraus, daß zumindest bei einem Teil der mit einem Leerpraeparat behandelten Patienten u.U. der Schmerzzustand ungelindert andauert und außerdem der Heilprozeß verzögert wird[3].

Der Hinweis auf die Placebogabe kann allgemein gehalten sein. Zulässig wäre, das Placebo als bedingt wirksam zu bezeichnen. Nicht mitzuteilen ist, ob und wann der Patient überhaupt ein Placebo verabreicht bekommt. Es genügt die Mitteilung der gegebenen Möglichkeit.

---

1) Vgl. die Aufstellung bei Haas, G.H. u. Mitarb. in Fortschr. Arzneimittelforschung 1, 279 - 454 (1959)

2) Vgl. auch oben unter Ziff. 11.1.2.1.

3) Vgl. z.B. die klinische Prüfung v. Bumaditon-Ca in 113 Rheumafällen durch R. Medenica u. Mitarb., Arzneimittelforschung 23, 1817 - 1822 (1973)

Eine in dieser Weise gehandhabte Aufklärung gefährdet das Ergebnis der Prüfung nicht. Der Patient ist nach wie vor im Unklaren darüber, ob er ein Placebo erhält oder nicht. Er weiß nur von der Möglichkeit mit einem solchen behandelt zu werden[1) 2)].

Denkbar ist schließlich die Verwendung von Leerpraeparaten in Fällen, in denen es kein sicher wirkendes Mittel gegen die Krankheit gibt oder vorhandene Mittel wegen zusätzlicher Krankheiten nicht mehr angewendet werden können oder wirken[3)]. Diese Situationen sind nicht selten bei Arzneimittelprüfungen gegen multiple Sklerose[4)] oder chronisch-rheumatische Erkrankungen gegeben[5)]. Da die Gabe von Placebos auf die therapeutische Situation ohne Auswirkung bleibt, kann auch darin kein aufklärungspflichtiger Sachverhalt gesehen werden[6)].

---

1) A.A. Richter, J. u. Kenne, H.J., S.561 (1972), die auch in diesen Fällen eine Aufklärungspflicht nicht für gegeben halten.

2) Übrigens ist nach dem ab 15.11.75 anzuwendenden Protokoll für klinische Versuche in Frankreich ausdrücklich die Anwendung von Placebos im einfachen und doppelblinden Versuch zugelassen, vgl. J. Neukirch, Pharm.Ind. 38, 157 - 158 (1976)

3) Richter, J. u. Kenne, H.J., S.560 (1972)

4) Welte, E., Meth.Inform.Med. 1.2, 95-100 (1962/63)

5) Schuler, B., Meth.Inform.Med. 1.2, 129-134 (1962/63)

6) Gleicher Ansicht Richter, J. u. Kenne, H.J. S.561 (1972)

11.2.3. Grenzen der Aufklärung

Gemäß § 41 Ziff. 7 können Aufklärung und Einwilligung in besonders schweren Fällen dann unterbleiben, wenn durch die Aufklärung der Heilerfolg gefährdet würde und ein entgegenstehender Wille des Patienten nicht erkennbar ist. Während die Tragweite der Prüfung wegen der im Hinblick auf die gegebene Indikation nur beschränkt bestehenden Aufklärungspflicht dem Patienten nicht in vollem Umfang darzulegen ist, braucht hier bereits über die Tatsache der Durchführung nicht aufgeklärt zu werden. Im ersteren Fall ist der Patient sonst voll informiert, insbesondere auch über die Diagnose, nur über eventuelle Nebenwirkungen kann er wegen der Dringlichkeit einer Therapie im unklaren gelassen werden. Hier dagegen besteht eine medizinische Kontraindikation der Aufklärung über alle mit der Prüfung zusammenhängende Tatsachen, also auch vor allem der Diagnose und Prognose einer bestehenden ernsten Erkrankung. Während ursprünglich die Rechtsprechung die volle Aufklärung auch dann gefordert hat, wenn durch die Mitteilung der Diagnose das Allgemeinbefinden litt[1] und Ausnahmen nur zuließ, wenn Anhaltspunkte für die Gefahr ernster, nicht behebbarer Gesundheitsschäden gegeben waren[2], hat hier der Gesetzgeber die Kontraindikationen ausdrücklich anerkannt.

---

1) BGHZ, NJW 1959, 811, 814

2) Vgl. auch BGHSt 11, 111, 116; A.A. die Literatur, vgl. z.B. Laufs, A., NJW 1974, 2025 - 2030
Geilen, G., 11 - 43 (1971)

Die Kontraindikation der Aufklärung muß nach ausschließlich ärztlichen Gesichtspunkten gestellt werden. Das objektive Kriterium des besonders schweren Falles dürfte für die Praxis keine Schwierigkeiten bereiten. In Betracht kommen Krankheiten mit infauster Prognose im fortgeschrittenen Stadium und entsprechender psychischer Stimmungslage.

Die Folge der Kontraindikation einer Aufklärung ist, daß der Patient weder über die Tragweite der Arzneimittelprüfung noch über deren Tragweite und über die Einzelheiten der Behandlung aufgeklärt zu werden braucht. In gleicher Weise ist das bei aussichtslosem Zustand erlaubte erhöhte Risiko von der Aufklärungspflicht ausgeschlossen. Die Aufklärungspflicht ist somit dem Grunde nach entfallen. Sie besteht auch nicht gegenüber einer anderen Person, z.B. einem Angehörigen, an Stelle des Patienten.

Das in der Rechtsprechung so nachdrücklich aufrechterhaltene Selbstbestimmungsrecht hat der Gesetzgeber in der Weise bestätigt und geschützt, daß die Aufklärung unterbleiben und die Erprobung nur dann durchgeführt werden darf, wenn beim Patient kein entgegenstehender Wille erkennbar ist. Der Prüfarzt könnte also nicht allein mit dem Hinweis die Prüfung rechtfertigen, daß der Kranke keine entgegenstehende ausdrückliche Erklärung abgegeben habe. Da der Patient nicht aufgeklärt wurde und auch nicht werden mußte, hätte er eine solche schon bereits nicht äußern können. Der Prüfarzt muß alle Umstände beachten, die auf einen entsprechenden ablehnenden Willen schließen lassen. Sind solche feststellbar, genügen diese und für eine dennoch

beabsichtigte Prüfung müßte die erklärte Einwilligung des Patienten herbeigeführt werden. Relevant sind insbesondere solche Willensbekundungen, wonach der Kranke sich mit seinem Schicksal abgefunden hat und weitere therapeutische Maßnahmen, insbesondere gerade auch solche mit ungewissen Aussichten und Risiken, nicht mehr über sich ergehen lassen möchte.

11.2.4. Adressat der Aufklärung

Die Aufklärung hat gegenüber dem Patienten zu erfolgen. Sie ist eine ärztliche Handlung, da nur der Arzt dazu befugt ist. Der Arzt muß dem besonderen Schutzbedürfnis und Vertrauensanspruch des Patienten gerecht werden[1]. Wenn der Patient sich in diesem Sinne bestätigt findet, wird er sich der Einsicht in die Notwendigkeit der klinischen Arzneimittelprüfung nicht verschließen und sich zu ihr auf der geschaffenen Vertrauensbasis auch bereitfinden.

Ist der Kranke zwar geschäftsfähig, aber aus besonderen Gründen nicht fähig, das Wesen der klinischen Prüfung zu erfassen und seinen Willen hiernach zu richten, muß statt seiner der gesetzliche Vertreter oder

1) Vgl. Hollmann, G., Das ärztl. Gespräch, NJW 1973, 1393 - 1399

der Pfleger aufgeklärt werden (§ 41 Ziff.4 und 5). Gleiches gilt bei geschäftsunfähigen oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkten Patienten § 41 Ziff.2. Sind letztere auf Grund ihrer Verstandesreife und natürlicher Urteilsfähigkeit in der Lage, das Wesen der klinischen Prüfung zu erfassen, sind auch sie aufzuklären (§ 41 Ziff.3). Auch hierzu ist nur der Arzt befugt. Eine Unterrichtung des beschränkt Geschäftsfähigen durch seinen gesetzlichen Vertreter wäre unwirksam.

Eine Streitfrage ist, ob gegenüber dem gesetzlichen Vertreter oder Personensorgeberechtigten eine im Vergleich zum Patienten in jedem Fall dem Inhalt nach andersgeartete und somit uneingeschränkte Aufklärungspflicht besteht, da das Bestreben des Arztes zur Schonung des Kranken gegenüber dem Vertreter nicht gegeben ist[1]. Diese Ansicht wird jedoch von Trockel abgelehnt[2]. Da dem Sorgeberechtigten eine umfassende Fürsorge für das Wohl des Minderjährigen obliegt, muß er auch über die Ernsthaftigkeit der Erkrankung voll informiert werden, um eine richtige Entscheidung treffen zu können. Demnach ist der Ansicht von Engisch zuzustimmen.

---

1) So z.B. Engisch, K. in Hallermann, Ärztl. Aufklärungspflicht S. 53 ff (1970)

2) NJW 1972, 1493 - 1497

11.2.5. Einwilligung

Die Voraussetzungen für die Wirksamkeit der Einwilligung sind die gleichen wie bei der Prüfung nach § 40. Hinzuweisen ist darauf, daß das Erfordernis der Einsichtsfähigkeit in das Wesen der Prüfung (§ 40 Abs.2 Ziff.1) besondere Beachtung verdient. Gerade der Patient ist der Gefahr einer reduzierten Urteilsfähigkeit durch Schmerzen und Medikamente ausgesetzt. Trotz der gegebenen Geschäftsfähigkeit macht ein derartiger "Willensmangel" im untechnischen Sinn die Einwilligung wirkungslos mit allen daraus sich ergebenden Konsequenzen für eine dennoch durchgeführte Prüfung.

Gleiches gilt für die Einwilligung des urteilsfähigen Minderjährigen sowie für die des gesetzlichen Vertreters oder Pflegers, § 41 Ziff.3, Ziff.4, § 40 Abs.2 Ziff.1.

Ist ein gesetzlicher Vertreter oder Pfleger abwesend und ist seine Winwilligung nicht zu erreichen, so kann das zu erprobende Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt des übergesetzlichen Notstandes eingesetzt werden, wenn es zur Rettung des Lebens, der Wiederherstellung der Gesundheit oder der Erleichterung des Leidens dringend geboten ist, § 41 Ziff.5. Ein praktischer Fall wäre z.B. eine Vergiftung.

Die Einwilligung muß in jedem Fall vom Einwilligenden selbst erklärt werden, § 40 Abs.2 Ziff.2. Eine Vertretung ist ausgeschlossen.

Dagegen läßt § 41 Ziff.6 für den Patienten wie für den gesetzlichen Vertreter insoweit eine Erleichterung zu, als die Einwilligung nicht schriftlich, sondern auch mündlich gegenüber dem behandelnden Arzt und in Gegenwart eines Zeugen abgegeben werden kann. Auch eine konkludente Erklärung genügt, sofern nur eine Willensäusserung festgestellt werden kann[1].

Ob der Arzt die erklärte Einwilligung schriftlich festhält mit einer Unterschrift des Zeugen, ist ihm freigestellt, jedoch zu Beweiszwecken anzuraten. Zeuge kann sowohl ein Angehöriger des Patienten oder des Klinikpersonals sein.

Wer einwilligungsbefugt ist, ist auch befugt zum Widerruf, § 40 Abs.2 S.2. Es gelten die gleichen Grundsätze wie bei der Prüfung am Gesunden.

---

1) Wilts, W. u. Kleinewefers, H., S.48 (1971)
BGHZ, NJW 1956, 1106

11.3. Sonstige allgemeine Vorbedingungen

Durch den Verweis von § 41 auf § 40 gelten auch für die Prüfung am Kranken die Voraussetzungen des § 40 Abs.1 Ziff.3, 6 und 8.

Ziff. 8 verlangt die Begründung eines Versicherungsschutzes für jede an einer klinischen Arzneimittelprüfung beteiligten Prüfperson. Da Arzt und Hersteller nur im Fall des Verschuldens für Schäden, die Probanden erleiden, haften, wird durch die Versicherung in jedem Fall eine finanzielle Entscheidung gesichert (§ 40 Abs.3).

Die Hinterlegungspflicht der Prüfergebnisse nach Ziff.6 erfaßt nur die Ergebnisse der toxikologisch-pharmakologischen Prüfungen. Die Prüfergebnisse bereits durchgeführter klinischer Prüfungen (Phase I oder I und II) brauchen nicht hinterlegt zu sein.

Ziff. 3 schließlich verbietet die Prüfung an kranken Personen, die auf Grund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung verwahrt sind. Hierin liegt eine erhebliche Einschränkung. So können Arzneimittel an psychiatrisch behandelten oder an Tuberkulose erkrankten Patienten, die in eine Heilanstalt eingewiesen sind, nicht klinisch geprüft werden. Ebenso fallen bestimmte Alkoholiker und Kranke, die an isolierungs- oder behandlungspflichtigen Krankheiten leiden für die klinische Prüfung ohne Einschränkung aus.

12. Kosten der klinischen Arzneimittelprüfung und die Ersatzpflicht der Krankenversicherer

12.1. Problemstellung

Das Arzneimittelgesetz enthält keine Regelung darüber, wer bei der Durchführung von Arzneimittelprüfungen die Kosten zu tragen hat. Es stellt sich sonach die Frage, ob und inwieweit eine Leistungspflicht der Krankenversicherer gegeben ist. Nimmt eine gesunde Person an der Prüfung teil, ist es ihre Sache, für ein mutmaßliches Prüfrisiko, den Zeitaufwand und das körperliche Unbehagen, das die Einnahme der Substanz und die Erhebung der Kontrollen mit sich bringen, ein entsprechendes Entgelt mit dem Hersteller zu vereinbaren. In der Regel handelt es sich um Prüfungen der Phase I, wie oben schon ausgeführt wurde.

Wird jedoch die Prüfung im Rahmen einer Therapie in der Klinik durchgeführt mit dem Ziel, die Gesundheit des Patienten wieder und schneller herzustellen, wäre eine Leistungspflicht des Krankenversicherers denkbar hinsichtlich der Kosten für die Herstellung des Pharmakons, der mit der Verabreichung und Behandlung verbundenen ärztlichen Leistung und schließlich des stationären Krankenhausaufenthaltes.

12.2. Vertragsmodelle zwischen Arzt und Patient

Bedingt durch die Struktur der derzeit geltenden Rechts- und Sozialordnung ergeben sich zwei verschiedene Vertragstypen, auf Grund derer ärztliche Leistungen erbracht und in Anspruch genommen werden und woraus sich für die Kosten der Arzneimittelprüfung u.U. unterschiedliche Folgen ziehen lassen.

Im einen Fall schließt der Patient bei der Krankenhausaufnahme selbst mit dem Leistungsverpflichteten einen Vertrag ab. Die danach anfallenden Leistungen bestehen zunächst in der ärztlichen Behandlung, so daß ein Vertrag mit dem behandelnden Arzt, in der Regel dem Chefarzt oder dem Leiter einer Abteilung, zustande kommt[1]. Mit dem Träger der Klinik wird ein zweiter Vertrag für Unterkunft, Verpflegung und pflegerische Betreuung geschlossen[2]. Vor Aufnahme in das Krankenhaus ist der Arzt-Vertrag dann geschlossen, wenn der behandelnde Arzt zugleich Belegarzt der Klinik ist und die Behandlung stationär weiterführt[3]. Begibt sich der Patient auf

---

1) BGHZ 5, 321, 323; NJW 52, 658
Kleinewefers, H. u. Wilts, W., Vers.R 64, 201
NJW 1965, 332-334

2) Sog.gespaltener Arzt-Krankenhausvertrag; allgemein hierzu Geigel, Kap.28 Ziff.35 ff (1976); Burmester, H., Die Haftpflicht des Arztes u. der Krankenanstalt S.204 (1957); Hübner-Drost, Ärztl. Haftpflichtrecht S.8 (1955); Perret, W., Arzthaftpflicht S.28 (1956); Uhlenbruck, W., NJW 64, 431-434, 2187-2191; A.A. teilweise Gehrt-Stiefel, Das Krankenhausarchiv A I 60 S.1 ff (1970)

3) BGH Urteil v. 8.5.62 zitiert bei Gehrt-Stiefel, A I 60 R. 1-7 (1970); BGHZ, NJW 1962, 1763

"Anordnung" seines Hausarztes in die Klinik, wird der Vertrag mit dem Chefarzt bei der Krankenhausaufnahme geschlossen[1]. Für den Patienten resultiert aus dem Vertrag die Verpflichtung, als Selbstzahler Arzt- und Krankenhauskosten zu begleichen. Ist er privat versichert, hat er gegen den Krankenversicherer Anspruch auf Kostenerstattung nach den maßgeblichen Tarifen, die nach versicherungsmathematischen Grundsätzen kalkuliert sind.

Im zweiten Fall wird, da der Patient Mitglied der gesetzlichen Krankenversicherung ist, bei der Einweisung ins Krankenhaus zwischen dem Träger der Klinik und der Krankenkasse der sog. totale Krankenhausvertrag geschlossen, der alle Leistungen, also auch die ärztliche Behandlung, umfaßt[2]. Unmittelbarer Vertragspartner wird der Patient also nicht, er erlangt nur die Rechte aus dem zu seinen Gunsten entstandenen Vertrag[3]. Mit dem jeweils geltenden Pfle atz sind sämtliche Kosten abgegolten.

---

1) OLG Hamburg, Vers.R. 1954, 125
Daniels, J., NJW 1972, 305 - 309

2) Geigel, R., 14. Aufl. 1969, 799
LG Detmold, Urteil v. 19.6.59 zitiert bei Gehrt-Stiefel, A I 10 R 14 (1970)

3) Geigel, R., S.800 (1976)
OLG Hamm, Vers.R. 55, 235

12.3. Inhalt und Rechtsnatur des Behandlungsvertrags

Für die Qualifizierung des Behandlungsvertrags ist es ohne Unterschied, ob der Vertrag vom Patienten selbst oder zu seinen Gunsten vom Versicherungsträger abgeschlossen wurde.

Der nach dem BGB mögliche Vertragstyp des Werkvertrags scheidet aus, weil der Arzt die Herbeiführung eines bestimmten Erfolges, nämlich die Heilung des Patienten, rechtlich weder schulden kann noch will[1]. Der Arzt stellt lediglich seine Dienste zur Behandlung des Patienten zur Verfügung, so daß das Rechtsverhältnis als Dienstvertrag nach § 611 ff BGB aufzufassen ist[2]. Der Verpflichtung des Arztes zur Diagnosestellung und Behandlung nach den Regeln der ärztlichen Kunst entspricht die Verpflichtung zur Zahlung des Arzthonorars des Patienten oder der Krankenkasse, wobei die Arztleistung als qualifizierte Tätigkeit i.S. des Dienstvertragsrechts angesehen wird[3].

---

1) Schulz, G., Arztrecht S.72 (1965)
Enneccerus-Lehmann, Schuldrecht S.603 (1958)
Soergel-Wlotzke-Volze, Vorb. 52 vor § 611 (1969)

2) Schulz, G., Arztrecht S.72 (1965)
Soergel-Wlotzke-Volze, Vorb.101 vor § 611 (1969)
Kückenhoff, G., Nervenarzt 65, 148; BGHZ, NJW 1967, 673; 59, 811; OLG Hamburg, Vers.R. 55, 152;
OLG Stuttgart, NJW 58, 2119; LG Essen, NJW 66, 403
Erman-Kückenhoff, Anm.60 d vor § 611

3) Hallermann, W., Internist 6, 301 - 309 (1965)
Spann, W., Ärztl. Rechts- u. Standeskunde S.92 (1962)
Liertz- Paffrath, Handbuch des Arztrechts S.181 (1938)
Enneccerus-Lehmann, Schuldrecht S.605 (1958)
Soergel-Wlotzke-Volze, Vorb.101 u. 102 vor § 611 (1969), Palandt-Putzo, Bem. 2 a vor § 611 (1977)
Brandt, Dissertation S.73, 78 (1966);
Oelkers, Dissertation S.9 ff (1969)

12.4. Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen allgemein

12.4.1. Krankheit

Voraussetzung nach den Bestimmungen der §§ 182 ff der RVO zur Gewährung von Krankenhilfe ist stets das Vorliegen einer Krankheit. Mangels einer gesetzlichen Definition des Krankheitsbegriffs hatte die Rechtsprechung die Krankheitskriterien zu bestimmen. Während im medizinischen Sinne jeder regelwidrige Körper- oder Geisteszustand als krankhaft anzusehen ist, wurde, da versicherungsrechtliche Wagnisse und Risiken zu kalkulieren sind, nur derjenige regelwidrige Körper- und Geisteszustand als Krankheit anerkannt, der notwendigerweise einer Heilbehandlung unterzogen werden muß oder der gleichzeitig oder ausschließlich die Arbeitsunfähigkeit zur Folge hat[1]. Schmerzen oder Beschwerden brauchen noch nicht vorzuliegen, wenn durch die Behandlung im Frühstadium eine wesentliche Besserung eines Leidens und eine günstigere Auswirkung auf die Erwerbsfähigkeit zu erwarten ist[2]. Zwingend zum Krankheitsbegriff gehört jedenfalls, daß die Heilbehandlung medizinisch möglich und erforderlich ist[3]. Klarstellend sei vermerkt, daß eine medizinisch mögliche Behandlung nicht auch die Möglichkeit einer kausalen Therapie sein muß, sondern daß jede symptomatische Behandlung genügt.

---

1) RVA GE Nr.2140 (AN 1916 S.341); Bundessozialgericht Urt. v. 28.10.1960, Az 3 RK 23/59, BSGE 13, 134

2) BSG, a.a.O.

3) Aye-Göbelsmann-Müller-Schieckel-Schroeter: RVO, Gesamtkommentar § 182 Anm.4 S.14/4 und die S.15, 16 zitierte Rechtsprechung (1977); Gehrt-Stiefel, Das Krankenhausarchiv III H II 40 S.1 (1970); BSG Urt. v. 17.12.1965 in DB 1967, Beilage Nr.13, 67, 1-12; Gottschick, J., Der medizinische u. der juristische (Gesundheits- und) Krankheitsbegriff, Ärztliche Mitteilungen 22, 1246 - 1248 (1963)

12.4.2. Ambulante Krankenpflege

Bei Krankheit gewährt die RVO Krankenhilfe. Diese besteht in der ärztlichen Behandlung und der Versorgung mit Arzneimitteln, § 182 Abs.1 Ziff.1 a und b RVO.

Bei der Verordnung von Arzneimitteln steht dem Arzt allgemein grundsätzlich die Entscheidung über Art und Menge zu[1].

12.4.3. Stationäre Krankenpflege

Ist zur Erkennung oder Behandlung einer Krankheit oder zur Linderung von Krankheitsbeschwerden die Aufnahme in ein Krankenhaus notwendig, muß dem Patient nach § 184 Abs.1 RVO Krankenhauspflege gewährt werden. Der Anspruch umfaßt die Bereitstellung eines Bettes, die Verpflegung und pflegerische Betreuung sowie die erforderlichen ärztlichen und medikamentösen Leistungen.

---

1) Aye, a.a.O. § 182 RVO Anm. 6 S.18 (1977)

12.4.4. Generelle Begrenzung der Leistungspflicht

Die Krankenhilfe ist doppelt begrenzt; nach unten muß sie zumindest ausreichend sein, nach oben darf sie das Maß des Notwendigen und Zweckmäßigen nicht überschreiten (§ 182 Abs.2 RVO). Von der Ersatzpflicht ausgenommen sind überflüssige, unsinnige und kostspielige Maßnahmen, insbesondere dann, wenn sie durch wirtschaftlichere Maßnahmen ersetzt werden können[1]. Gleiches gilt für die Krankenhauspflege, § 184 Abs.1 S.2 RVO.

Der Anspruch des Kassenpatienten ist insoweit also limitiert. Die inhaltlich gleichen Beschränkungen enthält § 368 e RVO für das Verhältnis der Krankenkasse zum Arzt. Dieser darf nur die nach den ärztlichen Kunstregeln zweckmäßigen, ausreichenden und wirtschaftlichen Leistungen bewirken oder Maßnahmen verordnen. Hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit der Behandlungs- und Verordnungsweise unterliegt der Arzt der Überprüfung durch die Kassenärztliche Vereinigung[2].

1) Aye u.a., § 182 RVO Anm. 12 S.23 (1977)

2) § 368 n RVO Abs.4. Der Kassenarzt ist u.U. bei Verstößen Regressansprüchen von seiten der Krankenkasse ausgesetzt, Aye u.a., § 368 n Ziff.14 RVO S. 316 (1977)

12.4.5. Spezielle Begrenzung der Leistungspflicht

§ 368 p RVO begründet für die nach § 368 o RVO ins Leben gerufenen Bundesausschüsse eine Kompetenz zum Erlaß von Richtlinien über die Gewähr einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Kranken, insbesondere u.a. über die Einführung neuer Untersuchungs- und Heilmethoden und die Verordnung von Arznei- und Heilmitteln. Für die Einführung neuer Untersuchungs- und Heilmethoden und die Beurteilung von deren Wirtschaftlichkeit und Zweckmäßigkeit nach § 368 e RVO sind bisher noch keine Richtlinien ergangen. Daher wird die Ansicht vertreten, daß die Kassenärzte solche nicht anwenden und die Kassen die Kostenübernahme ablehnen sollten, bis der zuständige Ausschuß Stellung genommen hat[1].

Dagegen liegt eine Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der kassenärztlichen Versorgung vor, erlassen vom Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen vom 7.10.1971[2]. Die Richtlinie enthält vor allem Grundsätze für eine kostensparende Arzneimittelversorgung. Der Arzt soll nach Beurteilung von Erfolg und Aufwand nur das preisgünstigere Medikament verordnen. Nach Ziff. 9 der Richtlinie dürfen nur Medikamente verschrieben werden, deren Wirksamkeit ausreichend gesichert ist. Im letzten Satz dieser Ziffer ist die Erprobung von Arzneimitteln auf Kosten des Versicherungsträgers ausdrücklich verboten.

---

1) Aye u.a. § 368 Anm.3 S.321 RVO (1977)

2) Bekanntgemacht in Bundesanzeiger v. 22.12.1971 Nr. 238 Jahrgg. 23 S.1 u. 2

12.5. Leistungsvoraussetzungen der privaten Krankenversicherer

Die zwischen den Parteien eines privaten Krankenversicherungsvertrags geltenden allgemeinen Bedingungen sind in den Musterbedingungen (MB) des Verbandes der privaten Krankenversicherung niedergelegt[1]. Nach § 1 Abs.1 MB ist der Versicherungsschutz nur im Krankheitsfall gegeben. Abs.2 gebrenzt den Umfang der Kostenpflicht in der Weise, daß nur die für die Krankheit medizinisch notwendige Heilbehandlung bis zu dem Zeitpunkt der Behandlungsbedürftigkeit relevant ist.

Generell stellt § 5 Abs.1 f fest, daß für durch wissenschaftlich nicht allgemein anerkannte Heilmethoden und Arzneimittel entstandene Aufwendungen keine Leistungspflicht des Versicherers besteht, was nach § 5 Abs.2 auch für Krankenhauskosten gilt. Schließlich hat nach § 5 Abs.3 MB der Versicherer das Recht, seine Leistungen auf einen angemessenen Betrag zu beschränken, wenn die Heilbehandlung das medizinisch notwendige Maß übersteigt.

---

1) Zuletzt genehmigt durch Verfügung des Bundesaufsichtsamts für Versicherungswesen Berlin vom 20.7.76 unter dem Geschäftszeichen II-4044-135/76

12.6. Folgerungen für die klinische Arzneimittelprüfung

12.6.1. Privatpatient

Es sei daran erinnert, daß nach dem neuen Arzneimittelgesetz die Zulässigkeit von Prüfungen am Patienten nur dann gegeben ist, wenn das Arzneimittel zur Behebung der Krankheit, an der der Patient leidet, angewendet wird und die Anwendung medizinisch indiziert ist, um den Zustand des bestimmten Patienten zu bessern, § 40 S. 1 Ziff.1 AMG. Die Prüfmaßnahmen sind somit ihrem sachlichen Gehalt Maßnahmen der Therapie.

Dennoch ist eine Ersatzpflicht des privaten Versicherers bei therapeutischen Maßnahmen im Fall der Arzneimittelprüfung nicht gegeben. Nach der ausdrücklichen und klaren Bestimmung des § 5 Ziff.1 f der MB sind Aufwendungen, die durch "wissenschaftlich nicht allgemein anerkannte Behandlungsmethoden und Arzneimittel entstehen", nicht ersatzpflichtig. Ein Arzneimittel, das sich in der Prüfphase I - III der klinischen Prüfung befindet, ist eben noch kein allgemein anerkanntes Mittel. Dies wird es erst, wenn nach Abschluß aller Prüfungen, wozu auch die klinische Erprobung am Patienten gehört, die Zulassung nach §§ 21 ff AMG ausgesprochen worden ist. Nach Wortlaut, Sinn und Zweck der Versicherungsbestimmung ist aber gerade die Anwendung von Heilmitteln in der Prüfphase von der Kostenerstattungspflicht ausgenommen.

Der Ausschluß der Kostenerstattung betrifft die Kosten des Pharmakons als solche. Er erstreckt sich aber darüber hinaus auf die Kosten der ärztlichen Behandlung mit der Prüfsubstanz, sowie der Krankenhauskosten (§ 5 Abs.2 MB). Dies wird vor allem dann deutlich, wenn der Patient einer mit einem Placebo behandelten Kontrollgruppe zugewiesen worden ist. Wird die Prüfung gegen eine Standardtherapie durchgeführt, so handelt es sich um allgemein anerkannte Heilmethoden und Heilmittel. In diesem Fall ist die Leistungspflicht des Versicherers begründet, sofern sich die Behandlung in der medizinisch notwendigen Grenze hält, § 1 Abs.2 und § 4 Abs.4 MB. So sind Arztleistungen und Sachleistungen für durch die Prüfung bedingte zusätzliche Kontrollen nicht ersatzpflichtig, ebensowenig die verlängerten Krankenhauskosten.

Die gleiche Regelung gilt für die ambulante, sonstige ärztliche Prüfung in Phase II und III[1]. Demgegenüber hat die Prüfsubstanz in Phase IV die Zulassung erlangt und ist somit zum allgemein anerkannten Medikament geworden. Seine Anwendung ist in jedem Fall erstattungspflichtig.

---

1) Nach § 22 Abs.2 Ziff.3 ist die klinische Prüfung auch ambulant möglich.

12.6.2. Kassenpatient

Nach Ziff. 9 der Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 7.10.1971 ist nur die Verordnung von Arzneimitteln mit ausreichend gesicherter Wirkung erlaubt und die Erprobung von Arzneimitteln auf Kosten des Versicherungsträgers unzulässig. Die Richtlinie verdeutlicht somit den Begriff einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen kassenärztlichen Versorgung der Kassenpatienten. Obwohl die Richtlinie keine Rechtsnorm i.S. eines Gesetzes, einer Rechtsverordnung oder einer Satzung ist, hat sie bei der Prüfung der Wirtschaftlichkeit nach § 368 n Abs.4 RVO unmittelbare Bedeutung[1]. Arzneimittelprüfungen dürfen daher weder ambulant noch stationär durchgeführt werden. Kosten, insbesondere solche wegen ärztlicher Behandlung wie auch Krankenhauskosten sind somit zwingend von der Leistungspflicht der Krankenkassen ausgeschlossen. Bei dennoch durchgeführten Erprobungen kann der Arzt in vollem Umfang regresspflichtig gemacht werden[2]. Auch hier wird die sachliche Berechtigung des Ergebnisses im Fall einer Scheintherapie mit einem Placebo deutlich. Dagegen ist der Versicherungsfall bei der Prüfung gegen eine Standardtherapie gegeben für Patienten, die nach dieser Therapie behandelt werden, jedoch nicht für durch die Prüfung erforderliche zusätzliche ärztliche Maßnahmen und für verlängerten Krankenhausaufenthalt, wobei die Kosten für die ärztliche Behandlung wegen der pauschalen Abgeltung sämtlicher Krankenhauskosten im Krankenhauspflegesatz allerdings ohnehin nicht spezifisch in Erscheinung treten.

1) Aye u.a. § 368 p Anm. 1 und 2 S.321 und § 368 n Anm. 14 S.316 (1977)

2) Aye, § 368 n Anm. 14 S.316 (1977)

12.7. Würdigung des Ergebnisses

Die praktisch alleinige Belastung des Herstellers mit den gesamten Kosten der klinischen Arzneimittelprüfung nach dem geltenden Recht ist zumindest mit dem Inkrafttreten des neuen Arzneimittelgesetzes sachlich nicht gerechtfertigt. Das AMG regelt erstmalig die klinischen Prüfbedingungen und stellt einen umfangreichen Zulässigkeitskatalog auf, der dem Schutzbedürfnis des Patienten in rechtlich und medizinisch-pharmakologischer Hinsicht in gleicher Weise voll Rechnung trägt. Da in früherer Zeit sowohl die toxikologischen Vorprüfungen wie auch die Versuchsplanung uneinheitlich gehandhabt wurden und daher auch die Beweiskraft der Erprobungen nicht immer gegeben war, erschien es gerechtfertigt, die Kosten den Hersteller tragen zu lassen, sofern ein Versicherer die Prüfung beanstandet hat.

Das Prüfverfahren des neuen Rechts läßt aber nur für solche Substanzen die klinische Erprobung zu, wenn diese umfangreiche Vorprüfungen durchlaufen haben. Ferner ist die Prüfung am einzelnen Patienten nur zulässig, wenn das Mittel gegen die spezielle Krankheit wirkt und die Anwendung konkret indiziert ist. Damit sind aber gleichzeitig die Voraussetzungen einer Heilbehandlung gegeben, so daß der Versicherungsfall eingetreten ist. Dies ist die Sachlage der Prüfphase II und III. Bei der Prüfphase I dagegen steht die Ermittlung pharmakokinetischer Daten im Vordergrund. Der bei den Kosten der Arzneimittelerprobung bestehende Interessenkonflikt zwischen Hersteller und Versicherer betrifft daher vor

allem die Prüfphase II und III. Bei dessen Lösung müßte berücksichtigt werden, daß der Hersteller für die Kosten der Entwicklung und der gesamten Vorprüfungen einschließlich der Prüfphase I aufkommen muß. Demgegenüber wird in den Phasen II und III Therapie betrieben, so daß der Ausdruck klinische Prüfung oder klinischer Versuch deshalb nicht ganz zutreffend ist, weil der Schwerpunkt nicht im Versuch, sondern auf der Therapie liegt. Die Bezeichnung einer versuchsweisen Therapie oder Therapieprobe wäre daher treffender. Schließlich darf nicht übersehen werden, daß die Anwendung jedes neuen Heilmittels, das die jetzt notwendigen Vorprüfungen erfolgreich durchlaufen hat, im Fall der Bewährung u.U. von größter Bedeutung für die Allgemeinheit sein kann und daß bei jeder unausgewogenen weiteren Kostenbelastung der Hersteller die erhöhten Kosten über die Preise wiederum der Allgemeinheit anlasten muß. Letztlich ist nur der Gesetzgeber in der Lage und auch verpflichtet, durch eine gesetzliche Regelung auch in diesem Punkt die für eine erfolgreiche Handhabung der Bestimmungen der klinischen Arzneimittelprüfung notwendigen Voraussetzungen zu schaffen.

13. Praktische Durchführung der klinischen Arzneimittelprüfung

13.1. Prüfung an gesunden Personen

Die Prüfvoraussetzungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Berufung eines qualifizierten ärztlichen Prüfungsleiters, § 40 Abs.1 Ziff.4. Diesem obliegt eigenverantwortlich die Anordnung, Leitung, Ausführung und Überwachung der Prüfung. Er kann sich nach eigenem Ermessen der Hilfe weiterer Prüfärzte bedienen. Diese unterliegen seinen Anweisungen.

2. Abgeschlossene vorklinische pharmakologisch-toxikologische Prüfungen entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis, § 40 Abs.1 Ziff.5.

3. Hinterlegung der Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen bei der zuständigen Bundesoberbehörde, § 40 Abs.1 Ziff.6.

4. Information des Leiters der klinischen Prüfung durch einen für die Vorprüfung verantwortlichen Wissenschaftler über die voraussichtlichen Risiken der klinischen Prüfung, § 40 Abs.1 Ziff.7.

5. Nachweis eines bestehenden Versicherungsschutzes für den dem Probanden durch die Prüfung etwa entstehenden Schaden, § 40 Abs.1 Ziff.8 und Abs.3.

6. Generelle Abwägung des Prüfungsrisikos durch den Prüfungsleiter; eventuelle Veranlassung weiterer Vorprüfungen; Anordnung der Prüfung, Festlegung der Versuchsanordnung.

7. Risikoabwägung bei dem konkret ausgewählten Versuchsteilnehmer, § 40 Abs.1 Ziff.1.

8. Aufklärung des Probanden über Wesen, Bedeutung und Tragweite des Versuchs. Sie muß im allgemeinen folgende Punkte klarstellen:

   a) Hinweis auf den reinen Prüfungscharakter des anzuwendenden Arzneimittels auf seine nach dem Versuchsplan zu erforschenden Wirkungen und Klarstellung, daß kein Heilzweck vorliegt.

   b) Aufzuzeigen ist die Tragweite der Prüfung, worunter nach den Vorprüfungen zu erwartende, sowie mögliche aber unwahrscheinliche Nebenwirkungen gehören. Außerdem muß auf mögliche unbekannte, atypische Wirkungen aufmerksam gemacht werden.

   Die Aufklärung kann in vollem Umfang mündlich erteilt werden.

9. Die Aufklärung muß durch einen Arzt erfolgen, § 40 Abs.1 Ziff.2.

10. Der Proband muß eine schriftliche Einwilligungserklärung abgeben, § 40 Abs.2 S.1 Ziff.2.

11. Während der Prüfung darf sich das Risiko für den Probanden nicht im ärztlich unvertretbaren Maße erhöht haben.

12. Der Proband darf seine Einwilligung nicht widerrufen haben, was auch mündlich möglich wäre, § 40 Abs.2 S.2.

13.2. Prüfungsverlauf bei gesunden minderjährigen Personen

Vorstehende Bedingungen sind bei der Arzneimittelprüfung an gesunden minderjährigen Personen mit folgenden besonderen Abweichungen anwendbar:

1. Das Arzneimittel muß speziell zum Erkennen oder Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt sein, § 40 Abs.4 Ziff.1.

2. Das Mittel muß nach den Erkenntnissen der Wissenschaft auch beim Minderjährigen persönlich indiziert sein, § 40 Abs.4 Ziff.2.

3. Die Prüfung am Erwachsenen muß ohne ausreichende Ergebnisse bleiben, § 40 Abs.4 Ziff.3.

4. Für die Aufklärung und Einwilligung ist der gesetzliche Vertreter oder Pfleger zuständig, § 40 Abs.4 Ziff.4 S.1.

5. Bei vorhandener Einsichts- und Willensfähigkeit ist daneben zwingend auch der Minderjährige aufzuklären und einwilligungsberechtigt.

13.3. Ablauf der Prüfung am Patienten

1. Allgemein gelten die gleichen Vorschriften wie bei der Prüfung am Gesunden, § 41 S. 1.

2. Die Prüfsubstanz muß gegen die Krankheit, an der der Patient leidet, angewendet werden, § 41 S. 1.

3. Das Mittel muß bei der konkreten Krankheit des betreffenden Patienten medizinisch indiziert sein, § 41 Ziff.1.

4. Die Aufklärung des Patienten hat sich im allgemeinen zu erstrecken auf:

   a) das Wesen und Bedeutung der klinischen Erprobung, wobei die Tatsache der Erprobung eines neuen Medikaments klarzustellen ist;

   b) die Tragweite der Erprobung, die die nach den Vorprüfungen zu erwartenden wie auch die möglichen, aber unwahrscheinlichen Nebenwirkungen umfaßt. Auch beim Patienten erscheint die Klarstellung geboten, daß allgemein unbekannte Wirkungen denkbar sind, auch wenn die Vorprüfung in Phase I keine Anhaltspunkte hierfür geliefert hat.

   Das Ausmaß der Aufklärung verringert sich mit der Zunahme der Dringlichkeit der Anwendung eines eventuell wirksamen neuen Präparats. Insoweit ist die von der Rechtsprechung entwickelte umgekehrte Proportionalität voll anwendbar, als mögliche oder wahrscheinliche Risiken mit höherem Schweregrad bei ver-

minderter Aufklärungspflicht angesichts eines bedrohlichen Zustandes des Patienten in Kauf genommen werden dürfen. Auch hier ist die Aufklärung mündlich durch den Arzt zu erteilen.

5. Aufklärung und Einwilligung entfallen schließlich in den besonders schweren Fällen der Gefährdung des Behandlungserfolges, § 41 Ziff.7.

6. Die Einwilligung kann der Patient gegenüber dem Arzt in Gegenwart eines Zeugen auch mündlich erklären, § 41 Ziff.7.

7. Bei geschäftsunfähigen, beschränkt geschäftsfähigen und nicht einsichtsfähigen Kranken handelt deren gesetzlicher Vertreter oder Pfleger, § 41 Ziff. 2-6.

14. Zusammenfassung

Bevor ein Arzneimittel am Menschen geprüft wird, sind umfangreiche vorklinische Erprobungen erforderlich, die meist mit dem Screening im Labor beginnen und mit Tierversuchen enden. Erforscht werden Toxität, Pharmakokinetik, Bioavailability und Metabolismus der Substanz.

Die klinische Prüfung durchläuft die Phasen I - IV. In Phase I werden mit den erstmaligen Anwendungen an einem kleinen Kreis von meist gesunden Probanden hauptsächlich Metabolismus, Kinetik und Verträglichkeit geprüft. Die Prüfung auf die therapeutische Wirksamkeit erfolgt in der Regel in der Klinik in oft komplizierten Versuchsanordnungen. Diese Prüfphasen II und III unterscheiden sich lediglich durch die Zahl der an der Prüfung beteiligten Patienten, die zunächst bei etwa 100 beginnt und bis über mehrere 1000 ansteigen kann. In Phase IV werden besonders der therapeutische Effekt von Langzeittherapien und eventuelle sonstige bislang noch unbekannte Nebenwirkungen in der breiten Anwendung eines Pharmakons überwacht.

Der Schwerpunkt der Arzneimittelprüfung liegt in der Sicherung der Beweiskraft ihrer Ergebnisse. Hierzu ist eine Versuchsdurchführung nach exakter biometrischer Planung und statistischer Auswertung erforderlich. Der Wirkungsnachweis beruht nach dem heutigen Stand der Wissenschaft praktisch allein in der Vergleichsprüfung. Die Versuchsplanung muß die Kriterien der vergleichbaren Kollektive bzw. der beim Individualvergleich zu vergleichenden Verlaufsphasen festlegen.

Nach idealen Prüfbedingungen darf sich die Behandlung der Prüfgruppe von der Kontrollgruppe nur durch die Prüfsubstanz unterscheiden. Sämtliche sog. Mitursachen sind auszuscheiden, was in der Praxis jedoch nur begrenzt in unterschiedlichem Ausmaß möglich ist. Ein wesentliches Hilfsmittel hierfür ist die Placebo-Ver-

wendung, insbesondere dann, wenn die Prüfparameter nicht objektiv feststellbar sind. Nebenursachen sollen durch die einfach-blinde, doppelblinde und die in der Praxis allerdings kaum übliche dreifach-blinde Versuchsanordnung ausgeschaltet werden.

Normen und Grundsätze zur Durchführung von klinischen Versuchen und Erprobungen wurden von Sachverständigengruppen der Weltgesundheitsorganisation, dem Weltärztebund in den Deklarationen von Helsinki und Tokio und in einer EG-Richtlinie des Rates der Europäischen Gemeinschaft aufgestellt. Auch die Deutsche Pharmakologische Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin und die Richtlinien des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit haben sich mit der Prüfung am Menschen befaßt, ohne daß die entwickelten Grundsätze jedoch die verpflichtende Wirkung einer Rechtsnorm erlangt hätten. Das Arzneimittelgesetz 1961 setzte zwar die klinische Erprobung von neu angemeldeten Arzneimitteln voraus, verzichtete aber auf deren Regelung.

Erstmalig im jetzt vorliegenden Arzneimittelgesetz wurde auch das Prüfverfahren am Menschen normiert. Es waren die Rechte der Probanden und ihr Schutz von Leben und Gesundheit gegen die Notwendigkeit des medizinischen Fortschritts und das Bedürfnis der Allgemeinheit nach wirksamen Medikamenten abzugrenzen. Die Durchführung der Arzneimittelprüfung wird von einem umfangreichen Katalog abhängig gemacht, der jedoch insgesamt seine sachliche Berechtigung hat. Bei sinnvoller und zweck-

entsprechender Anwendung und Auslegung des Gesetzes dürfte die klinische Erprobung in Zukunft nicht in unerträglichem Ausmaß erschwert sein[1]. Der praktische Ablauf wurde unter Ziff. 13 dargestellt.

Offen bleibt die Regelung der Kosten, die insbesondere die Phase II und III betreffen. Da nach den engen Voraussetzungen der Prüfung am Kranken und der bis zu diesem Prüfstadium nachgewiesene therapeutische Effekt der Prüfsubstanz die weitere Prüfung der Sache nach ein Akt der Therapie darstellt, ist der Versicherungsfall gegeben. Der generelle Ausschluß der Leistungspflicht der Versicherer bei klinischer Erprobung von neuen Medikamenten ist nach der durch das neue Arzneimittelgesetz geschaffenen Rechtslage nicht mehr berechtigt. Eine Abhilfe kann jedoch nur durch den Gesetzgeber geschaffen werden.

---

1) Im Ergebnis dürfte bis zur Zulassung eines neuen Medikaments durch die erforderlichen Prüfungen ein längerer Zeitraum als nach bisherigem Recht verstreichen. Dieser wird aber sicherlich nicht ca. 8 Jahre umfassen, wie unter den seit 1962 bestehenden amerikanischen Sicherheitsbestimmungen angegeben wird, vgl. hierzu Schoeck, H., Pharma-Dialog 35, 3 - 21 (1975) und die dort angeführte Literatur aus den USA.

Abkürzungsverzeichnis

AA	Anderer Ansicht
Amer.J.Med.	The American Journal of Medicine
AN	Amtliche Nachrichten des Reichsversicherungsamts
Beitr.Klin.Tuberk.	Beiträge zur Klinik der Tuberkulose
Beitr.z.ger.Med.	Beiträge zur gerichtlichen Medizin
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBl.	Bundesgesetzblatt
BSG	Bundessozialgericht
BSGE	Entscheidungen des Bundessozialgerichts
BGHS	Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Strafsachen
BGHZ	Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Zivilsachen
Clin.Pharm.Ther.	Clinical Pharmacology and Therapeutics
Conc.Intern.Z.f.Theol.	Concilium Internationale Zeitschrift für Theologie
DB	Der Betrieb
Dtsch.med.Wschr.	Deutsche medizinische Wochenschrift
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk.	Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde
Fortschr.Arzneim. Forsch.	Fortschritte in der Arzneimittelforschung
Fortschr.Med.	Fortschritte der Medizin
GE	Grundsätzliche Entscheidungen
GG	Grundgesetz
H.M.	Herrschende Meinung

J.Amer.Acad.A.S.	Journal of the American Acadamy of Arts and Sciences
J.Amer.med.Ass	The Journal of the American Medical Association
J.clin.Invest.	The Journal of clinical Investigation
JR	Juristische Rundschau
JZ	Juristenzeitung
Klin.Wschr.	Klinische Wochenschrift
MDR	Monatsschrift für Deutsches Recht
Med.Klin.	Medizinische Klinik
Med.Welt	Die Medizinische Welt
Meth.Inform.Med.	Methodik der Information in der Medizin
Münch.med.Wschr.	Münchner medizinische Wochenschrift
New Engl.J.M.	The New England Journal of Medicine
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
Pharm.act.Helv.	Pharmaceutica acta Helvetiae
Pharm.Ind.	Pharmazeutische Industrie
RVA	Reichsversicherungsamt
Scient Amer.	Scientific American
StGB	Strafgesetzbuch
Vers.R.	Versicherungsrecht, Juristische Rundschau für die Individualversicherung
Z.f.evang.Ethik	Zeitschrift für evangelische Ethik
Z.klin.Chem.u.klin. Bioch.	Zeitschrift für klinische Chemie und klinische Biochemie
ZStW	Zeitschrift für die gesamte Strafrechtswissenschaft

Literaturverzeichnis

Arnal, M.L. und U. Dolt: Zur Klassifizierung der Geschwulstkrankheiten. Der gesicherte TNM-Schlüssel
Meth.Inform.Med. 6, 70 - 72 (1967)

Aschenbrenner, R.: Verantwortung und Risiko des Arztes bei der Arzneiverordnung
Münch.med.Wschr. 115, 741 - 746 (1973)

Aye, Göbelsmann, Müller, Schieckel und Schroeter: Sozialgesetzbuch RVO-Gesamtkommentar
Wiesbaden: Chmielorz 1977

Baldus, P. und S. Willms: Leipziger Kommantar, Strafgesetzbuch 9. Aufl.
Berlin, New York: de Gruyter 1974

Balint, M.: Der Arzt, sein Patient und die Krankheit
Stuttgart: Klett 1965

Beecher, H.K.: Appraisal of Drugs intendes to alter subjective responses, symtoms
J.Amer.med.Ass. 158, 399 - 401 (1955)

Beecher, H.K.: The Powerful Placebo
J.Amer.med.Ass. 159, 1602 - 1606 (1955)

Beecher, H.K.: Experimentation in Man
J.Amer.med.Ass. 169, 461 - 478 (1959)

Beecher, H.K.: Ethics and clinical research
New Engl.J.M. 274, 1354 - 1360 (1966)

Bente, D., J. Feder, H. Helmchen, H. Hippins und L. Rosenberg: Doppelblindprüfung von drei Antidepressiva
Arzneimittelforschung 23, 247 - 255 (1973) und 24, 205 - 207 (1974)

Berde, B.: Vorklinische Prüfung neuer Medikamente
Münch.med.Wschr. 114, 1591 - 1594 (1972)

Best, W.R.: The Association
J.Amer.med.Ass. 160, 586 (1956)

Binns, T.B.: Clinical Trials-Practical and Commercial Considerations. In: E.L. Harris, J.D. Fitzgerald: The Principles and Practics of Clinical Trials 90 - 98 E. u. S. Livingstone 1970

Blackwell, B.: For the first time in man Clin.Pharm.Ther. 13, 812 - 823 (1972)

Blittersdorf, F.: Die Versuchsplanung bei akuten Infektionskrankheiten, speziell die Bedeutung der "ausgleichenden Alternierung", dargestellt am Beispiel des Scharlachs. Meth.Inform.Med. 1.2, 134 - 137 (1962/63)

Blumenbach, L., N.H. Kiesselbach und J. Lehnert: Multizentrische klinische Prüfung des neuen oralen Antidiabetikums Glisoxepid (BS 4231) Arzneimittelforschung 24, 437 - 441 (1974)

Bock, H.E.: Gedanken zur Arznei und zur Arzneigesetzgebung 3 - 21 Frankfurt am Main: Bundesverband der Pharm.Ind. 1974 (Pharma-Dialog 31)

Bock, H.E.: Zur klinischen Prüfung Therapiewoche 1974, 4353 - 4356

Bock, K.D. und P. Merguet: Die pharmakodynamische Untersuchung von Antihypertensiva am Menschen unter besonderer Berücksichtigung des peripheren Kreislaufs Arzneimittelprüfung 23, 1170 - 1176 (1973)

Bockelmann, P.: Operativer Eingriff und Einwilligung des Verletzten JZ 1962, 525 - 529

Bockelmann, P.: Strafrecht des Arztes Stuttgart: Thieme 1968

Böckle, F. und A.W. von Eiff: Das Experiment in der klinischen Forschung Conc.Intern.Z.f.Theol. 7, 347 - 353 (1971)

Böth, F.: Das wissenschaftlich-medizinische Humanexperiment
NJW 1967, 1493 - 1496

Bok, Sissela: The Ethica of giving Placebos
Scient.Amer. 231, 17 - 23 (1974)

Brandt, D.: Die Grenzen der persönlichen ärztlichen Haftung
Mainz: Jur. Dissertation 1966

Breuer, H.: Durchführung klinisch-chemischer Untersuchungen bei der Prüfung von Arzneimitteln am Menschen 104 - 108 in
v. Eickstedt, K.W. und F. Gross: Klinische Arzneimittelprüfung
Stuttgart: Fischer 1975

Brinkmann, K.: Grundrechts-Kommentar zum Grundgesetz
Bonn: Bouvier u. Co. Verlag 1967

Bucher, K.: Grundsätzliches über Nebenwirkungen 3 - 7 in
Klinik u. Therapie der Nebenwirkungen
2. Aufl. hersgeg. v. Kuemmerle, H.P. und N. Goosens
Stuttgart: Thieme 1973

Bücherl, E.S.: Entwicklung und Bedeutung der experimentellen Chirurgie in Experimente an Menschen 42 - 52
herausgeg. v. E. Kramm
Stuttgart-Bad Cannstatt: Radius Verlag 1970
(Radius Projekte 43)

Büttner, H.: Analysenfehler und Kontrollmöglichkeiten im klinischen Laboratorium
Meth.Inform.Med. 3, 105 - 109 (1964)

Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit: Revidierte Deklaration von Helsinki
Bundesanzeiger 1976, Nr. 152 v. 14.8.76

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Stellungnahme zum Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts
Pharm.Ind. 38, 240 - 246 (1976)

Burkhardt, R., G. Kienle und W. Knipping: Der Wert tierexperimenteller Erkenntnisse für die Beurteilung von Arzneimitteln
Fortschr. Med. 94, 451 - 454 und 482 - 486 (1976)

Burmester, H.: Die Haftung des Arztes und der Krankenanstalt im Spiegel der Rechtsprechung
Hamburg 1957

Burow, W., und H. Lüllmann: Vorschläge zur gesetzlichen Regelung der Prüfung und Einführung von Arzneimitteln auf Grund eines Vergleichs von Arzneimittelgesetzen anderer Staaten
Stuttgart: Thieme 1971

Clauser, G.: Magie der Arznei
Therapiewoche 7, 72 - 75 (1956/57)

Clauser, G.: Überseelische Wirkungen der Arznei
Dtsch.med.Wschr. 81, 370 - 376 (1956)

Clauser, G.: Zur Kritik des sogenannten doppelten Blindversuchs in der Arzneimittelprüfung
Med.Klin. 51, 1403 - 1404 (1956)

Clauser, G. und W. Arnhold: Die Anwendung pharmakologisch neutraler Substanzen: Das sogenannte Placebo-Problem
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 13, 305 - 351 (1960)

Clauser, G. und H. Klein: Kritische Übersicht über das Placeboproblem
Münch.med.Wschr. 99, 896 - 901 (1957)

Clauser, G., G. Mössner und E. Stalmann: Placebo-Therapie der Obstipation und klinische Prüfung von Laxantien
Med.Klin. 52, 1071 - 1073 (1957)

Dahm, G.: Völkerrecht
Bd. II
Stuttgart: Kohlhammer 1961

Daniels, J.: Probleme des Haftungssystems bei stationärer Krankenbehandlung
NJW 25, 305 - 309 (1972)

Dengler, H.: Early human Trials: Selection of Investigators and Subjects. In WHO, Regional Office for Europe. Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control. Report on a Symposion 29 - 36
Copenhagen 1972

Dengler, H.J., H. Seidel und K. Wirth
Tuberkulose 568 - 598
in G. Schettler, Innere Medizin I,
4. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1976

Dennig, H.: Messungen von Arzneiwirkungen und ihre Grenzen
Therapiewoche 7, 445 - 448 (1957)

Dettli, L.: Pharmakokinetik bei repelierter Arzneimittelapplikation: Kumulationslehre in Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie 75 - 81, herausgeg. v. H.P. Kuemmerle, E.R.Garret und K.H.Sitzky
2. Aufl.
München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1973

Dettli, L.: Pharmakokinetische Grundlagen für die optimale Dosierung bei repetierter Applikation von Arzneimitteln 59 - 68
in v. Eickstedt, K.W. und F. Gross: Klinische Arzneimittelprüfung
Stuttgart: Fischer 1975

Deutsch, E.: Rechtliche Aspekte des klinischen Experiments
Beitr.z.ger.Med. 33, 18 - 23 (1975)

Vorstand der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin: Mitteilung des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin zur Aufstellung von Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln
Klin.Wschr. 43, 698 - 700 (1965)

Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie - Enzymkommission der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie: Empfehlungen. Standardisierung von Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten
Z.klin.Chem. u. klin.Biochem. 20, 182 - 192 (1972)

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft: Mitteilung des Vorstandes der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft und der Kommission zur Aufstellung von Richtlinien für die Prüfung neuer Arzneimittel
zitiert bei Hasskarl und Kleinsorge 27 - 36
Arzneimittelprüfung, Arzneimittelrecht
Stuttgart: Fischer 1974

Diepgen, P.: Geschichte der Medizin Bd. I
Berlin: de Gruyter u. Co. 1949
und Bd. II, 1. Hälfte
Berlin: de Gruyter u. Co. 1951

Dudeck, J., W. Höbel und H.U. Valk: Planung für Phase I der klinisch-pharmakologischen Untersuchung
Arzneimittelforschung 23, 1625 - 1628 (1973)

Dulce, H.J.: Entscheidungsfunktionen im neuen Arzneimittelrecht
Arzt- u. Arzneimittelrecht 11, 20 - 23 (1976)

Ebner, R. und H. Ley: Überprüfung des "Sekunden-Phänomens" nach F. Hunecke im doppelten Blindversuch
Münch.med.Wschr. 98, 298 - 303 (1956)

von Eickstedt, K.W.: Erfahrungen mit der Phase I der klinischen Pharmakologie bei der Registrierung von Arzneimitteln
Arzneimittelforschung 23, 1677 - 1678 (1973)

von Eiff, A.W.: Planing of a Therapeutic Comparison by Consideration of Objective and Subjective Responses
Meth.Inform.Med. 1.2, 26 - 29 (1962/63)

von Eiff, A.W. und H.J. Jesdinsky: Der Einfluß von Meprobamat auf Spannungszustände
Klin.Wschr. 37, 151 - 158 (1959)

von Eiff, A.W., H.J. Jesdinsky, H.H. Henne-Keuser, M. Weimer und J. Albinus: Doppelter oder einfacher Blindversuch im kurzdauernden pharmakologischen Experiment?
Klin.Wschr. 44, 1224 - 1229 (1966)

von Eimeren, W. und K. Überla: Thesen zu Problemen des Arzneimittelrechts aus statistischer u. methodischer Sicht 3 - 17
Frankfurt am Main: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1975
(Pharma-Dialog 36)

Engisch, K.: Heileingriff und ärztliche Aufklärungspflicht in
Die ärztliche Aufklärungspflicht aus rechtlicher und ärztlicher Sicht 7 - 43
Köln, Berlin, Bonn, München:
Heymanns Verlag 1970

Enneccerus, L. und H.C. Nipperdey: Allgemeiner Teil des Bürgerlichen Gesetzbuchs 15. Aufl.
Tübingen: Mohr (Siebeck) 1959

Enneccerus, L. und H. Lehmann: Recht der Schuldverhältnisse 15. Bearbeitung
Tübingen: Mohr 1958

Etmer, F., D. Schumacher und H. Schwaiger: Bundesärzteordnung und das Recht der übrigen Heilberufe. Kommentar Bd. I, II, III
Perchen u. Kempfenhausen am Starnberger See: Schulz, 1977

Fiebig, U.: Rechtsgrundsätze zur Arzneimittelsicherheit
NJW 27, 592 - 593 (1974)

Fink, H.: Versuchspläne zur Testung auf Arzneimittelsicherheit vor Beginn der klinischen Prüfung
Meth.Inform.Med. 12, 164 - 169 (1973)

Fleischauer, J., B. Al-Shaltchi und A. Brändli: Bericht über eine erste klinische Prüfung von Mianserin (GB 94), einem tetrazyklischen Antidepressivum, im offenen Versuch
Arzneimittelforschung 23, 1808 - 1813 (1973)

Friebel, H.: Langzeitversuch und Langzeiterfahrung in der angewandten Therapie (Phase IV)
145 - 151 in v. Eickstedt, K.W. und F. Gross: Klinische Arzneimittelprüfung
Stuttgart: Fischer 1975

Frohberg, H.: Praeklinische Prüfung von Pharmaka auf Sicherheit
Therapiewoche 20, 1614 - 1629 (1970)

Fuß, E.W.: Die "Richtlinie" des Europäischen Gemeinschaftsrechts
Dtsch. Verwaltungsblatt 1965, 378 - 384

Gebhart, E.: Die Gefährdung des menschlichen Erbgutes durch Arzneimittel
Münch.med.Wschr. 115, 1237 - 1243 (1973)

Gehrt, M. und K.H. Stiefel: Das Krankenhausarchiv
Köln: Kohlhammer 1970

Geigel, R. und R. Geigel: Der Haftpflichtprozeß mit Einschluß des materiellen Haftpflichtrechts 16. Aufl.
München: Beck 1976

Geilen, G.: Einwilligung und ärztliche Aufklärung
Bielefeld: Gieseking 1963

Geilen, G.: Rechtsfragen der Aufklärungepflicht
11 - 43 in Mergen, A.,
Die juristische Problematik in der Medizin II
München: Goldmann 1971

Giese, F. und E. Schunck: Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland 9. Aufl.
Frankfurt a.M.: Kommentator Verlag GmbH 1976

Giesen, D.: Die zivilrechtliche Haftung des Arztes bei neuen Behandlungsmethoden und Experimenten
Bielefeld: Gieseking 1976
Industriegesellschaft u. Recht Bd.7

Gradtke, E. und H.M. v. Hattingberg: Pharmakokinetik
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1973

Göppinger, H.: Arzt und Recht
München: Beck 1966

Gold, H.: How to evaluate an new drug. Conference on Therapy
Amer.J.Med. 16, 722 - 728 (1954)

Gottschick, J.: Der medizinische und der juristische (Gesundheits- und) Krankheitsbegriff
Ärztliche Mitteilungen 22, 1246 - 1249 (1963)

Grahlmann, H.G.: Heilbehandlung und Heilversuch. Zur strafrechtlichen Problematik von Neulandoperationen und experimentellen Heilmethoden
Stuttgart: Enke 1977

Gravenstein, J.S.: Das Leermittel (Placebo) in der klinischen Pharmakologie
Arzneimittelprüfung 6, 621 - 625 (1956)

Grömig, U.: Die Verordnung der Anti-Baby-Pille durch den Arzt, insbesondere an Minderjährige
NJW 1971, 233 - 235

Gross, F.: Arzneimittelforschung im Wandel der Medizin
Med.Welt 35/36, 1859 - 1868 und 1929 - 1938 (1969)

Gross, F.: Arzneimittelforschung im Wandel der Medizin 49 - 95
Wiesbaden: Schattauer 1969

Gross, F.: Future drug research-drugs of the future
Clin.Pharm.Therap. 14, 1 - 11 (1973)

Gross, F.: Pharmakologische und toxikologische Grundlagen für die Untersuchung von Pharmaka am Menschen
Arzneimittelforschung 23, 1619 - 1625 (1973)

Gross, F.: Tagesergebnisse, 154 - 159 in klinische Arzneimittelprüfung hrsg. v. von Eickstedt, K.W. und F. Gross
Stuttgart: Fischer 1975

Grosse, W.: Taschenbuch der Weltgesundheitsorganisation 3. Aufl.
München: Isar Verlag Dr. Günter Olzog 1955

Grote, L.R.: Der seelische Nutzen der Arzneimittelbehandlung
Therapiewoche 7, 75 - 78 (1956/57)

Gruber, K., Hh. Illig und M. Pflanz: Zur Prüfung der sogenannten zentralen Stimulantien am Menschen
Dtsch.med.Wschr. 81, 1130 - 1133 (1956)

Günter, H.: Sorgfaltspflichten bei Neuentwicklung und Vertrieb pharmazeutischer Praeparate
NJW 25, 309 - 315 (1972)

Haas, G.H., H. Fink und G. Härtefelder: Das Placeboproblem
Fortschr.Arzneim.Forsch., herausgeg. von E. Jucker 1, 279 - 454 (1959)

de Haen, P.: Entwicklung neuer Arzneimittel 1975. Überblick aus der Sicht der USA
Pharm.Ind. 1. Teil 38, 677 - 680
2. Teil 800 - 802 (1976)

Hallermann, W.: Die ärztliche Aufklärungspflicht aus medizinischer Sicht in: Die ärztliche Aufklärungspflicht aus rechtlicher und ärztlicher Sicht 45 - 74
Köln, Berlin, Bonn, München: Heymanns Verlag 1970

Hallermann, W.: Zwischenfälle und Kunstfehler im Krankenhaus
Internist 6, 301 - 309 (1965)

Hartmann, E.: Zur Problematik der Interpretation von Studien über Arzneimittelnebenwirkungen
Meth.Inform.Med. 12, 91 - 97 (1973)

Hasskarl, H.: Grundlagen des Arzneimittelrechts
NJW 1972, 1497 - 1502

Hasskarl, H. und H. Kleinsorge: Arzneimittelprüfung
Arzneimittelrecht
Stuttgart: Fischer 1974

Heimann, H.: Prüfung psychotroper Substanzen am Menschen
Arzneimittelforschung 24, 1341 - 1346 (1974)

Heinitz, E.: Ärztliche Experimente am lebenden Menschen
J. R. 1951, 333 - 334

Heite, H.J.: Über die klinische Arzneimittelprüfung - ihre ärztliche und methodische Problematik 45 - 63 in: Der Weg der neuen Arzneimittel hrsg. von W. Trummert
München: Lehmanns 1963

Heite, H.J.: Über die therapeutische Versuchsplanung bei der äußeren Behandlung von Hautkrankheiten
Meth.Inform.Med. 1.2, 53 - 59 (1962/63)

Helmchen, H. und B. Müller-Oerlinghausen: Ethische und juristische Schwierigkeiten bei der Effizienzprüfung psychiatrischer Therapieverfahren
Nervenarzt 46, 397 - 403 (1975)

Helmchen, H. und B. Müller-Oerlinghausen: Längsschnittprofile der Wirkungen von Psychopharmaka aus klinisch-methodologischer Sicht
Arzneimittelforschung 24, 976 - 980 (1974)

Hensel, H.: Arzneimittelsicherheit und Tierversuch
Arzt- und Arzneimittelrecht 11, 16 - 20 (1976)

Heymer, A. und P. Martini: Über die Planung therapeutischer Prüfungen beim Asthma bronchiale
Münch.med.Wschr. 105, 2379 - 2386 (1963)

Hirsch, J.: in Strafgesetzgebung Leipziger Kommentar hrsg. v. P. Baldeus und G. Wilhelm Bd.2, 9. Aufl.
New York: Gruyter 1974

Hitzenberger, G.: Feldversuch der Phase III mit Erfassung der Nebenwirkungen in Kliniken oder Allgemeinpraxen 130 - 132
in v. Eickstedt, K.W. und F. Gross
Klinische Arzneimittelprüfung
Stuttgart: Fischer 1975

Hollmann, A.: Aufklärungspflicht des Arztes unter besonderer Berücksichtigung der Neurochirurgie
Dissertation
Würzburg 1969

Hollmann, A.: Das ärztliche Gespräch mit dem Patienten
NJW 1973, 1393 - 1395

Homann, G.: Meldungen von Nebenwirkungen - Erfahrungen in der Arzneimittelkommission
Arzneimittelforschung 23, 1205 - 1208 (1973)

Hübner, J.: Versuche am Menschen in ethischer Sicht
in Experimente an Menschen 53 - 73
hrsg. von E. Kramm
Stuttgart-Bad Cannstatt: Radius Verlag 1970
(Radius Projekte 43)

Hübner, A. und H. Dorst: Ärztliches Haftpflichtrecht
Berlin 1955

Imhof, P.: Erwünschte und unerwünschte Wirkungen von Prüfpraeparaten bei Phase I-Studien
Arzneimittelforschung 23, 1147 - 1150 (1973)

Immich, H.: Fehler bei der Erhebung und Dokumentation klinischer Befunde
Meth.Inform.Med. 3, 95 - 98 (1964)

Janzik, H.H. und F. Schumm: Extra pyramidal motorisches System: Dyskinesen
Therapiewoche 24, 19 - 26, 2750 - 2754 (1974)

Janzik, H.H. K. Mayer und W. Hamster: Psychische Störungen und Reaktionen
Therapiewoche 24, 19 - 26, 2765 - 2768 (1974)

Jonas, H.: Philosophical Reflections on Experimenting with Human Subjects
Daedalus J.Amer.Acad.A.S. 98, 219 - 247 (1969)

Jores, A.: Magie und Zauber in der modernen Medizin
Dtsch.med.Wschr. 80,915 - 920 (1955)

Jores, A.: Bemerkungen
Dtsch.med.Wschr. 81, 376 (1956)

Jores, A.: Umfrage zum Placebo Problem
Die Medizinische 1956, 1240 - 1242

Jores, A.: Der Mensch und seine Krankheit 4. Aufl.
Stuttgart: Klett Verlag 1970

Judeck, J., W. Höbel und H.U. Valk: Planung für Phase I der klinisch-pharmakologischen Untersuchung
Arzneimittelforschung 23, 1625 - 1627 (1973)

Karzel, K.: Pharmakologische Aspekte der experimentellen Medizin in H. Struck, Experimentelle Medizin 290 - 332 Stuttgart: Thieme 1973

Kaufmann, R.: Medizinische und biologische Denkweisen - eine Gefahr? in Experimente an Menschen 7 - 33 hrsg. v. E. Kramm Stuttgart-Bad Cannstatt: Radius Verlag 1970 (Radius Projekte 43)

Kautzky, R.: Technischer Fortschritt und ethische Problematik in der modernen Medizin Conc.Intern.Z.f.Theol. 5, 371 - 378 (1969)

Kersting, F.: Klinische Prüfung Phase I - Antihypertensiva Arzneimittelforschung 23, 1657 - 1659 (1973)

Kienle, G.: Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft Stuttgart, New York: Schattauer 1974

Kimbel, K.H.: Klinisch-pharmakologische Prüfung neuer Arzneimittel auf potentielle unerwünschte Wirkungen 51 - 56 in v. Eickstedt, K.W. und F. Gross, Klinische Arzneimittelprüfung Stuttgart: Fischer 1975

Kleinewefers, H.: Die Aufklärungspflicht des Arztes unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs Vers.R. 1962, 197 - 205

Kleinewefers, H. und W. Wilts: Vertragliche Schadenersatzansprüche des Patienten bei gespaltenem Arzt-Krankenhaus-Vertrag Vers.R. 1964, 201 - 205

Kleinewefers, H. und W. Wilts: Die vertragliche Haftung bei gespaltenem Arzt-Krankenhaus-Vertrag NJW 1965, 322 - 334

Kleinsorge, H.: Umfrage zum Placebo-Problem
Die Medizinische 1956, 1242

Kleinsorge, H.: Zur Erfassung von Therapie- und Diagnostikschäden 7 - 28
Frankfurt am Main: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1974
(Pharma-Dialog 26)

Kleinsorge, H. und H.H. Wittig: Die Gesamtalkaloide aus Rou-wolfia serpentina in der Hochdrucktherapie
Die Medizinische 1954, 1086 - 1089

Klinger, W.: Arzneimittelnebenwirkungen 2. Aufl.
Stuttgart: Fischer 1974

Kloesel, A.: Das neue Arzneimittelrecht
NJW 1976, 1769 - 1773

Kohlhaas, M.: Ärztliche Pflichten bei Verabreichung neuer Arzneimittel (Versuchspraeparate bzw. noch nicht registrierte Medikamente)
Münch.med.Wschr. 106, 2281 - 2286 (1964)

Kohlhaas, M.: Medizin und Recht
München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1969

Kohlrausch-Lange, R.: Strafgesetzbuch 43. Aufl.
Berlin: Gruyter 1961

Koller, S. Systematik der statistischen Schlußfehler
Meth.Inform.Med. 3, 113 - 117 (1964)

Kopf, R.: Arzneimittelsicherheit und ihre Grenzen 3 - 21
Frankfurt am Main: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1972
(Pharma-Dialog 15)

Krauß, P.: Medizinischer Fortschritt und ärztliche Ethik
München: C.H. Beck 1974

Kreienberg, W.: Die Bedeutung der pharmazeutischen Forschung für die ärztliche Berufsausübung 3 - 21
Frankfurt am Main: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1973
(Pharma-Dialog 25)

Kriele, M.: "Stand der medizinischen Wissenschaft" als Rechtsbegriff
NJW 1976, 355 - 358

Kronenberg, G.: Praeklinische Prüfung von Arzneimitteln durch den Pharmakologen
Therapiewoche 20, 1605 - 1614 (1970)

Küchenhoff, G.: Aufklärungspflicht und Haftpflicht des Arztes unter besonderer Berücksichtigung der Neurochirurgie
Der Nervenarzt 36, 148 - 156 (1965)

Kuemmerle, H.P. und N. Goosens: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen 2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1973

Kuhns, R.: Das gesamte Recht der Heilberufe
Berlin: Haasenstern'sche Verlagsbuchhandlung 1958

Kuschinsky, G.: Über die Beurteilung der Wirkung neuer Arzneimittel
Dtsch.med.Wschr. 80, 1287 - 1289 (1955)

Kuschinsky, G.: Wechselwirkungen der Arzneimittel
Dtsch. Ärzteblatt 1468 - 1476 (1974)

Kuschinsky, G.: Wirkungen und Indikationen von Placebo
Dtsch. Ärzteblatt 1975, 663 - 667

Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. Angewandte Pharmakologie, 7. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1975

Kuschinsky, G. und H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
7. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1976

Lange, J. und K. Schumacher: Die Versuchsplanung bei der therapeutischen Forschung im Bereich der Leukämien
Meth.Inform.Med. 1.2, 95 - 99 (1962/63)

Langohr, H.D. und H.H. Janzik: Rückenmark: Myelopathien
Therapiewoche 24, 2729 - 2732 (1974)

Langohr, H.D. und F. Schumm: Muskulatur: Myopathien und andere Muskelsymptome
Therapiewoche 24, 2711 - 2717 (1974)

Lasagna, L.: Controlled Trials: Nuisance or Necessity?
Meth.Inform.Med. 1.2, 79 - 82 (1962/63)

Lasagna, L.: Special Subjects in Human Experimentation
Daedalus J. Amer.Acad.A.S. 98, 449 - 462 (1969)

Lasagna, L.: Die Beweisführung in der pharmakologischen Forschung
Triangel 11, 145 - 147 (1973)

Lasagna, L., F. Mosteller, J.M. v. Felsinger and H.K. Beecher: A study of the placebo response
Amer.J.Med. 16, 770 - 779 (1954)

Lasagna, L., V.G. Laties and J.L. Dohan: Further Studies on the "Pharmacology" of Placebo Administation
J.clin.Invest. 37, 533 - 537 (1958)

Laroche, Cl., P. Simon und B. Fraisse: Die unvorhersehbaren Gefahren mancher Medikamente
Münch.med.Wschr. 114, 1595 - 1599 (1972)

Laufs, A.: Schutz der Persönlichkeitssphäre und ärztliche Heilbehandlung
Vers.R. 23, 1 - 9 (1972)

Laufs, A.: Die Verletzung der ärztlichen Aufklärungspflicht und ihre deliktische Rechtsfolge
NJW 1974, 2025 - 2030

Leibholz, S. und H.J. Rinck: Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland 5. Aufl.
Köln: O. Schmidt 1975

Lenckner, Th.: Die Einwilligung Minderjähriger und deren gesetzlicher Vertreter
ZStW 72, 446 - 463 (1960)

Lendle, L.: Umfrage zum Placebo-Problem
Die Medizinische 1956, 1244 - 1246

Lewandowsky, G.: Das neue Arzneimittelgesetz und die Zukunft der klinischen Psychopharmakologie
Arzneimittelprüfung 26, 1022 - 1024 (1976)

Lierth, W. und H. Paffrath: Handbuch des Arztrechts
Düsseldorf 1938

Lindner, A.: Planen und Auswerten von Versuchen
Basel, Stuttgart: Birkhäuser-Verlag 1969

Lynen, F.: Der Einfluß der Forschung auf den Fortschritt der Arzneimitteltherapie
3 - 23
Frankfurt am Main: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1973
(Pharma-Dialog 21)

v. Manger-Koenig, L.: Rezeptur als Placebo?
Münch.med.Wschr. 114, 41 (1972)

v. Mangoldt, H. und F. Klein: Das Bonner Grundgesetz
2. Aufl.
Berlin, Frankfurt a.M.: Valchen 1957

Marlet, M.: Medizinische Experimente am Menschen
Orientierung 33, 21 - 23 (1969)

Martini, P.: Grundsätzliches und Methodisches zur therapeutisch-klinischen Forschung
Dtsch.med.Wschr. 74, 1349 - 1353 (1949)

Martini, P.: Umfrage zum Placebo-Problem
Die Medizinische 1956, 1243 - 1244

Martini, P.: Die unwissentliche Versuchsanordnung und der sogenannte doppelte Blindversuch
Dtsch.med.Wschr. 82, 597 - 602 (1957)

Martini, P.: Über die ethischen und logischen Voraussetzungen der therapeutischen Forschung
Badel: Ciba-Symposion 5.6, 90 - 93 (1958)

Martini, P.: Über therapeutisch-klinische Forschung und über Therapie
Münch.med.Wschr. 101, 1421 - 1427 (1959)

Martini, P.: Grundsätzliches zur therapeutisch-klinischen Versuchsplanung
Meth.Inform.Med. 1.2, 1 - 5 (1962/63)

Martini, P.: Moral zwischen Anspruch und Verantwortung
Düsseldorf: Patmos Verlag 1964

Martini, P., H. Moers und H. Gansen: Conteben in der Behandlung der Lungentuberkulose
Beitr.Klin.Tuberk. 104, 515 - 578 (1951)

Martini, P., G. Oberhoffer und E. Welte: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung
4. Aufl.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1968

Maunz, Th.: Deutsches Strafrecht 21. Aufl.
München: C.H. Becksche Verlagsbuchhandlung 1977

Maunz, Th., G. Dürig, R. Herzog und R. Scholz: Grundgesetz Kommentar München: Becksche Verlagsbuchhandlung 1977

Maurach, R.: Deutsches Strafrecht Besonderer Teil 5. Aufl. Karlsruhe: Müller 1969

Maurach, R.: Deutsches Strafrecht Allgemeiner Teil 4. Aufl. Karlsruhe: Müller 1971

Mayer, K.: Arzneimittelnebenwirkungen am Nervensystem Therapiewoche 24, 2707 - 2708 (1974)

Medenica, R., J. Abele, R. Dobryk, J. Kuzmanovic und R. Junet: Klinische Prüfung im Doppelblindversuch Placebo gegen Bumadizon-Ca bei 113 Rheumafällen Arzneimittelforschung 23, 1817 - 1822 (1973)

Mitscherlich, A. und F. Mielke: Wissenschaft ohne Menschlichkeit Heidelberg: Lambert Schneider 1949

Moore, F.D.: Therapeutic Innovation: Ethical Boundaries in the initial Clinical Trials of New Drugs and Surgical Procedures Daedalus J.Amer.Acad.A.S. 98, 502 - 541 (1969)

Münzel, K.: Der Einfluß der Formgebung auf die Wirkung eines Arzneimittels Fortschr.Arzneimittelforschung hersg. v. E. Jucker 10, 204 - 336 (1966) Basel u. Stuttgart: Birkhäuser 1966

Münzel, K.: Galenische Formgebung und Arzneimittelwirkung. Neue Erkenntnisse und Feststellungen Frotschr. Arzneimittelforschung 14, 269 - 386 (1970)

Naranjo, P., H.P. Kuemmerle, G. Hitzenberger und K.H. Spitzy: Pharmakodynamik in Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie 83 - 103 hrsg. v. H.P. Kuemmerle, E.R.Garrett u. K.H. Spitzy 2. Aufl. München, Berlin, Wien: Urban u. Schwarzenberg 1973

Negwer, M.: Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, 4. Aufl. Berlin: Akademie-Verlag 1971

Neubert, D.: Die toxikologischen Voraussetzungen für die klinische Anwendung einer neuen Substanz 22 - 42 in v. Eickstedt und F. Gross, Klinische Arzneimittelprüfung Stuttgart: Fischer 1975

Neuhaus, G.A.: Diskussion S. 133 in v. Eickstedt und F. Gross: Klinische Arzneimittelprüfung Stuttgart: Fischer 1975

Neukirch, J.: Verschiedenes. Neues Protokoll für klinische Gutachten Pharm.Ind. 38, 158 - 159 (1976)

Neumann, F.L., H.C. Nipperdey und U. Scheuner: Die Grundrechte Bd.2 Berlin: Duncker u. Humblot 1954

Oberhoffer, G.: Die Versuchsplanung bei den bösartigen Tumoren (Die Vergleichsplanung zur empirischen Therapiebehandlung bei den bösartigen Tumoren) Meth.Inform.Med. 1.2, 91 - 95 (1962/63)

Oberhoffer, G.: Vermeidung und Ausschaltung von Fehlern bei der Planung und Auswertung therapeutischer Prüfung Meth.Inform.Med. 3, 5 - 10 (1964)

Oberholzer, R.J.H.: Die klinische Prüfung neuer Arzneimittel
Pharm.Act.Helv. 39, 465 - 469 (1964)

Oelkers, H.: Grundlagen und Umfang der ärztlichen Aufklärungspflicht, insbesondere bei der Anwendung neuartiger Medikamente
Hamburg: Jur. Diss. 1969

ohne Verfasser: Anzahl der Arzneispezialitäten in der Bundesrepublik Deutschland
Pharm.Ind. 38, 426 - 427 (1976)

v. Oppen, D.: Ethische Fragen um das moderne Arzneimittel
Z.f.evang. Ethik 9, 139 - 247 (1965)

Oppelt, W.: Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Arzneimitteln in klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie 66 - 81, hrsg. v. H.P. Kuemmerle, E.R. Garrett u. K.H. Spitzy 2. Aufl.
München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1973

Palandt, O.: Bürgerliches Gesetzbuch 36. Aufl.
München: Beck 1977

Pappworth, M.H.: Human Guinea pigs. Experimentation on Man
London: Routledge u. Kegan 1967

Perret, W.: Arzthaftpflicht
München, Berlin 1956

Petruch, F. und F. Schumm: Vestibulo-zerebelläres System: Schwindel
Therapiewoche 24, 2756 - 2765 (1974)

Pflanz, M.: Technik und Granzen des doppelt-blinden Versuchs
Die Medizinische 1956, 1235 - 1238

Pflanz, M.: Versuchspersonen und Kontrollgruppen. Psychologische und epidemiologische Gesichtspunkte
Med. Welt 19, 682 - 688 (1968)

Pius XII, Papst: Grundfragen der ärztlichen Ethik
Köln: Verlag Wort und Werk 1965

Pulewka, P.: Toxikologie und Pharmakologie vereint und getrennt
Die Med. Welt 25, 2130 - 2135 (1974)

Rahn, K.H.: Definition der Phasen für die Untersuchung von Arzneimitteln beim Menschen
Arzneimittelforschung 23, 1618 - 1619 (1973)

Rahn, K.H.: Klinische Prüfung im kontrollierten Versuch (Phase II) 110 - 114 in
v. Eickstedt, K.W. und F. Gross
Klinische Arzneimittelprüfung
Stuttgart: Fischer 1975

Reifferscheid, M.: Chirurgie 3. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1974

Reis-Arndt, E. und D. Elvers: Ergebnisse der Pharma-Forschung. Neue pharmazeutische Wirkstoffe 1961 - 1970, 3 - 23
Frankfurt am Main: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1972
(Pharma-Dialog 11)

Reisner, J. und G. Stutzer: Formale Fehlererkennung in der klinischen Dokumentation
Meth. Inform.Med. 3, 103 - 105 (1964)

Remmer, H.: Der Einfluß des Stoffwechsels von Arzneimitteln auf ihre Wirkungsstärke und Wirkungsdauer
Arzneimittelforschung 23, 1150 - 1154 (1973)

Richter, J. und H.J. Kenne: Arzneimittelrecht der DDR
Kommentar Teil I
Berlin: Akademie-Verlag 1972

Rietbrock, N.: Erfassung des Metabolismus einer neuen Substanz einschließlich der Auswahl einer dem Menschen vergleichbaren Spezies 71 - 82 in v. Eickstedt, K.W. und F. Gross: Klinische Arzneimittelprüfung
Stuttgart: Fischer 1975

Ritter, G.: Rechtsprobleme neurologischer Diagnostik
Der Nervenarzt 46, 169 - 172 (1975)

Rosenberg, L.: Doppelblindprüfung von drei Antidepressiva
Arzneimittelforschung 24, 207 - 213 (1974)

Rümke, C.L.: Die Unsicherheit bei Annahme oder Ausschluß eines Effektes in Abhängigkeit von der Zahl der Beobachtungen
Triangel 8, 284 - 289 (1967 - 1968)
Nürnberg: Sandoz

Runge, Ch.: Einführung in das Recht der Europäischen Gemeinschaften 2. Aufl.
München: Beck 1975

Sadove, M.S., M.J. Schiffrin, W.R.Nickerson and W.J. Grove: Use of Meperidine and Meperidine-Levallorphan Mixtures in the Recovery Room
J.Amer.Med.Ass. 1958, 1432 - 1437

Sander, A.: Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts Teil I - IV
Pharmazeutische Industrie 38,
788 - 796, 859 - 870, 954 - 963,
1111 - 1119 (1976)

Schafhäutle, J.: Das Sechste Strafrechtsänderungsgesetz
JZ 1960, 470 - 474

Schatz, U.: Zur rechtlichen Bedeutung des Art. 189 Abs.3 EWGV für die Rechtsangleichung durch die Richtlinien
NJW 67, 1654 - 1697

Schaumann, W.: Der Auftrag des Gesetzgebers zur Verwirklichung der Freiheitsrechte
JZ 70, 48 - 54

Schaumann, W.: Diskussion
Klin. Arzneimittelprüfung 152 - 153 (1975)

Schein, P., Davis, R.D. and S. Carter, Newmann, J., D.R. Schein and D.P. Rall:
The evaluation of anticancer drugs in dogs and monkeys for the prediction of qualitative toxicities in man
Clin.Pharmacol. Ther. 11, 3 - 40 (1970)

Schettler, G.: Die Versuchsplanung bei der therapeutischen Forschung im Bereich der Arteriosklerose
Meth.Inform.Med. 1.2, 90 - 94 (1962/63)

Schindel, L.: Placebo und seine Effekte in Klinik und Forschung
Dtsch.med.Wschr. 17, 892 - 918 (1967)

Schmähl, D.: Nebenwirkungen cystotatischer Therapie unter besonderer Berücksichtigung potentiell carcinogener Wirkungen
Internist 12, 115 - 119 (1971)

Schmelcher, R.: Umfrage zum Placebo-Problem
Die Medizinische 1956, 1238 - 1240

Schmidt, E.: Der Arzt im Strafrecht 1 - 79
in A. Ponsold Lehrbuch der gerichtlichen Medizin 2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1957

Schmidt, E.: Empfiehlt es sich, daß der Gesetzgeber die Fragen der ärztlichen Aufklärungspflicht regelt?
Tübingen: Mohr 1962

Schmidt, W.: Klinische Prüfung von Arzneimitteln heute
Münch.med.Wschr. 112, 1549 - 1555 (1970)

Schmidt, W.: Diskussion
Klin. Arzneimittelprüfung S. 57 (1975)

Schnieders, B.: Bioverfügbarkeit, Wirksamkeitsnachweis und Folgerungen für die Arzneimittelgesetzgebung
Arzneimittelforschung 26, 158 - 163 (1976)

Schoeck, H.: Arzneimittel und Gesellschaft 3 - 21
Frankfurt am Main: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1975 (Pharma-Dialog 35)

Schönke-Schröder: Strafgesetzbuch 18. Aufl.
München: Beck'sche Verlagsbuchhandlung 1976

Schröder, H.: Eigenmächtige Heilbehandlung im geltenden Strafrecht und im StGB-Entwurf 1960
NJW 1961, 951 - 955

Schütz, J.: Diskussion
Klin. Arzneimittelprüfung S.134 (1975)

Schuler, B.: Die Planung therapeutischer Untersuchungen bei den chronisch rheumatischen Erkrankungen
Meth.Inform.Med 1.2, 129 - 134 (1962/63)

Schulten, H.: Helfen und Heilen. Notwendigkeit und Handhabung der Arzneimittelprüfung am Menschen. Zum Problem der Placebobehandlung.
Die Medizinische 1956, 1231 - 1235

Schultz, J.H. Binome Psychotherapie
Ein grundsätzlicher Versuch
Stuttgart: Thieme 1951

Schulz, G.: Arztrecht für die Praxis 3. Aufl.
Hannover: Schlütersche Buchdruckerei
Verlagsanstalt 1965

Schumm, F. und H.D. Langohr: Peripheres Nervensystem:
Neuropathien
Therapiewoche 24, 2718 - 2726 (1974)

Schumm, F. F. Petruch, H.H. Janzik und K. Mayer:
Gehirn: Enzephalopathien
Therapiewoche 24, 2735 - 2748 (1974)

Seidl-Hohenveldern, I.: Das Recht der Internationalen
Organisationen einschließlich der
Supranationalen Gemeinschaften
2. Aufl.
Köln, Berlin, Bonn, München: Carl
Heymanns Verlag KG 1971

Sjoquvist, L.: Interindividuelle Unterschiede der
Pharmakokinetik beim Menschen
Münch.med.Wschr. 114, 1600 - 1608 (1972)

Soergel, H.T. und W. Siebert: Bürgerliches Gesetzbuch
Bd. 1 Allgemeiner Teil 10. Aufl.
Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz:
Kohlhammer 1967

Soergel, Th. und W. Siebert: Bürgerliches Gesetzbuch
Bd.3 Schuldrecht II 10. Aufl.
Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz:
Kohlhammer 1969

Spann, W.: Ärztliche Rechts- und Standeskunde
München: Lehmanns Verlag 1962

Sporken, P.: Darf die Medizin was Sie kann
Probleme der medizinischen Ethik
Düsseldorf: Patmos Verlag 1971

Stack, K. und W. Pöldinger: Strukturelle Betrachtungen der Psychopharmaka: Versuch einer Korrelation von chemischer Konstitution und klinischer Wirkung.
Fortschr. Arzneimittelforschung 9, 129 - 190 (1966), herausgg. v. E. Jucker
Basel u. Stuttgart: Birkhäuser 1966

Strasser, Th.: Der Displicebo-Effekt
Münch.med.Wschr. 106, 2289 - 2293 (1964)

Ther, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung
Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsanstalt 1965

Thurner, J.: Nebenwirkungen und ihre pathologische Anatomie 8 - 54 in Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, hersgg. von H.P. Kuemmerle und N. Goosens 2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1973

Trendelenburg, F.: Antibakterielle Chemotherapie der Tuberkulose
Fortschr. Arzneimittelforschung, herausgg. v. E. Jucker
7, 193 - 303
Basel u. Stuttgart: Birkhäuser 1964

Trockel, H.: Die Rechtfertigung ärztlicher Eigenmacht
NJW 1970, 489 - 494

Trockel, H.: Menschenwürde und medizinisch-biologische Forschung
NJW 1971, 217 - 220

Trockel, H.: Die Einwilligung Minderjähriger in den ärztlichen Heileingriff
NJW 1972, 1493 - 1497

Trockel, H.: Zur Frage der Rezeption ärztlicher Standesethik
NJW 1974, 1057 - 1061

Überla, K.: Nachweis der Unbedenklichkeit (Unschädlichkeit) und der therapeutischen Wirksamkeit
Therapiewoche 22, 2046 - 2052 (1972)

Überla, K.: Versuchsplanung und Statistik in Phase II und III
Arzneimittelforschung 23, 1192 - 1196 (1973)

Überla, K.: Die biometrische Planung und Auswertung klinischer Prüfungen 137 - 144
in v. Eickstedt, K.W. und F. Gross
Klinische Arzneimittelprüfung
Stuttgart: Fischer 1975

Uehleke, H.: Pato physiologische und biochemische Grundlagen des Arzneimittelstoffwechsels in Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie 131 - 148, herausgg. v. H.P. Kuemmerle, E.R. Garret und K.H. Spitzy 2. Aufl.
München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1973

Uhlenbruck, W.: Die vertragliche Haftung von Krankenhaus und Arzt für fremdes Verschulden
NJW 1964, 2187 - 2191

Uhlenbruck, W.: Typische Formen des Krankenhaus-Aufnahmevertrags
NJW 1964, 431 - 434

Uhlenbruck, W.: Der Begriff der Heilbehandlung
Dtsch.med.Wschr. 93, 271 - 274 (1968)

Uhlenbruck, W.: Die Einwilligung bei der ärztlichen Heilbehandlung
Der Krankenhausarzt 41, 19 - 22 (1968)

Uhlenbruck, W.: Haftungsfragen bei fehlerhafter Anwendung von Arzneimitteln
Med. Klinik 69, 445 - 448 (1974)

Wagner, H.J.: Zur Problematik wissenschaftlicher Versuche am Menschen aus gerichtsärztlicher Sicht
Saarländischen Ärzteblatt 20, 281 - 283 (1967)

Wagner, H.J.: Heilversuche und Experimente aus rechtsmedizinischer Sicht
Beitr.z.ger.Med. 33, 24 - 32 (1975)

Wagner, S.: Versuchsplanung in der Fehlerforschung
Meth.Inform.Med. 3, 117 - 127 (1964)

Wagner, S.: Fehlerforschung als Aufgabe der medizinischen Dokumentation
Meth.Inform.Med. 3, 93 - 94 (1964)

Weber, E.: Phase-I.Prüfungen 86 - 100
in v. Eickstedt, K.W. und F. Gross
Klinische Arzneimittelprüfung
Stuttgart: Fischer 1975

Weber, E.: Ärztliche Probleme bei der praktischen Durchführung von Arzneimittelprüfungen
Arzneimittelforschung 26, 146 - 150 (1976)

Weimer, M.: Untersuchungen zum Problem des Einfachen und Doppelten Blindversuchs im kurzdauernden pharmakologischen Experiment am Menschen
Bonn: Dissertation 1965

Weitnaur, H.: In Handkommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch
hersg. v. H.P. Westermann 6. Aufl.
Münster Westf.: Aschendorff 1975

Welte, E.: Über therapeutische Versuchsplanung bei der multiplen Sklerose
Meth.Inform.Med. 1.2, 95 - 100 (1962/63)

Welzel, H.: Das Deutsche Strafrecht 9. Aufl.
Berlin: Gruyter 1965

Wengler, W.: Völkerrecht Bd.II 3. Teil
Berlin, Göttingen, Heidelberg:
Springer-Verlag 1964

Wepler, R. und K. Rommel: Arzneimittel und Parameter der Labormedizin
Dtsch.med.Wschr. 98, 2307 - 2311 (1973)

Westermann, E.: Pharmakologische Voraussetzungen für die klinische Prüfung einer neuen Substanz 5 - 11 in v. Eickstedt, K.W. und F. Gross: Klinische Arzneimittelprüfung
Stuttgart: Fischer 1975

Wilts, H. und H. Kleinewefers: Die zivilrechtliche Haftung des Arztes 25 - 69 in
A. Mergen: Die juristische Problematik in der Medizin Bd. III
München: Goldmann 1971

Winne, D.S.: Zur Planung von Versuchen: Das Randomisieren
Arzneimittelforschung 18, 249 - 253

Wolf, H.P.: Klinisch-chemische Untersuchungen in Phase I der Arzneimittelprüfung am Menschen
Arzneimittelforschung 23, 1629 - 1631 (1973)

Wolf, S. and R.H. Pinsky: Effects of Placebo Administration and occurence of Toxic Reaktions
J.Mer.Med.Ass. 155, 339 - 354 (1954)

Zapf, R.M. und W. Rupp: Untersuchungen zur Phase I an gesunden Probanden und Patienten
Arzneimittelforschung 23, 1638 - 1640 (1973)

Zbinden, G.: Toxikologische Voruntersuchungen für die klinisch-pharmakologischen Studien der Phasen I u. II
Arzneimittelforschung 23, 1136 - 1141 (1973)

Zippelius, R.: in Bonner Kommentar Art. 1 Randnr. 9 ff, Kommentar zum Bonner Grundgesetz Hamburg: Hansischer Gildenverlag J. Heitmann 1976

Zöllner, G.: Zum Thema: Placebo-Wirkung Therapiewoche 7, 79 (1956/57)

Zöllner, N., G. Parrisius, G. Linzenmeier: Langzeitbehandlung der chronischen Bronchitis mit Tetracyclinen Dtsch.med.Wschr. 88, 1457 - 1463 (1963)

LEBENSLAUF

Am 24.2.1933 wurde ich, Alfons August Weiser, in Stuttgart geboren. Dort habe ich nach dem Besuch der Grundschule 1954 am Eberhard-Ludwigs-Gymnasium die Reifeprüfung abgelegt.

Anschliessend studierte ich in Heidelberg und Tübingen Rechtswissenschaften. In Tübingen bestand ich 1958 die Erste und in Stuttgart 1962 die Zweite juristische Staatsprüfung.

Nach Tätigkeiten auf verschiedenen Rechtsgebieten beendete ich 1965 in Tübingen die rechtswissenschaftliche Promotion.

Gleichzeitig begann ich in Tübingen das Studium der Medizin, das ich unter anderem auch aus Krankheitsgründen wiederholt unterbrechen mußte. Den vorklinischen Studienabschnitt schloß ich 1974 mit dem Physikum ab. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 20.12.1978.

Druck: Polyfoto Vogt KG
Forststr. 58, Tel. 0711/610641-42
7000 Stuttgart 1

Druck: Polyfoto Vogt KG
Forststr. 58, Tel. 0711/610641-42
7000 Stuttgart 1